

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie,  
Molekulare Diagnostik  
- Zentrallaboratorium -

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Harald Renz

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg



## **Untersuchungen zur Gerätevarianz und Chargenstabilität von Point-of-care-Testing Blutzuckermessgeräten**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Judith Brumberg**  
**aus Goslar**

Marburg 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
14.10.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. Hans Günther Wahl

1. Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Zemlin

## Zusammenfassung

Kleingeräte zur Blutzuckerselbstkontrolle werden routinemäßig von Diabetikern verwendet. Zusätzlich werden diese Geräte immer häufiger für die patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) in Krankenhäusern eingesetzt. Weil dabei unmittelbare therapeutische Entscheidungen getroffen werden, müssen die verwendeten Geräte zuverlässige und präzise Messergebnisse liefern. In der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) werden hierzu Anforderungen an die Messgenauigkeit von POCT-Glukose-Messgeräten mit Unit-use-Reagenzien bei Anwendung im medizinischen Bereich gestellt.

Während bereits zahlreiche Evaluationsstudien zur Präzision in der Serie bzw. von Tag zu Tag, Richtigkeit von Blutzuckermessgeräten und Bedeutung verschiedener Störfaktoren publiziert wurden, gibt es nur wenig Untersuchungen zu Unterschieden zwischen den einzelnen Geräten bzw. den unterschiedlichen Teststreifenchargen des gleichen Blutglukosemesssystems.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Geräte einer Modellreihe eines Herstellers (n=10) sowie verschiedener Chargen eines Teststreifens eines Herstellers (n=3) auf den Messfehler der Blutzuckermessung untersucht.

Dazu wurden die sechs Blutzuckermesssysteme HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> der Firma HemoCue AB, Ascensia Contour und Ascensia Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH, Accu-Chek Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH, MediSense Precision Xtra der Firma Abbott Laboratories und OneTouch Ultra der Firma LifeScan mit zugehörigen Teststreifen bzw. Küvetten auf ihre Präzision in der Serie, die Gerätevarianz und die Chargenstabilität untersucht. Insgesamt wurden hierfür mehr als 10.000 Einzelmessungen von EDTA-Vollblut-Proben innerhalb eines großen Messbereichs (30-400 mg/dl) durchgeführt. Als Maß für die Präzision erfolgte die Berechnung der Variationskoeffizienten.

Bei der Bestimmung der Präzision in der Serie ergaben sich für alle Glukosemessgeräte und den gesamten Messbereich Variationskoeffizienten zwischen 1,3% und 4,8%.

Die Bestimmung der Gerätevarianz für den Messbereich von 30 bis 400 mg/dl erbrachte ähnlich gute Ergebnisse für alle getesteten Blutzuckermessgeräte mit einem leicht besseren Ausfall für Ascensia Elite XL von der Firma Bayer. Die mittlere Unpräzision lag zwischen 2,1% und 3,7%.

Bei Blutzucker-Messungen mit unterschiedlichen Teststreifen-Chargen im Messbereich zwischen 30 und 400 mg/dl ergaben sich für die mittlere Unpräzision Werte zwischen 1,8% und 3,4%. Die Mikroküvetten des HemoCue Glucose 201+ Blutglucoseanalyzer zeigten das beste Testergebnis.

Die Gesamt-Präzision war zwischen 2,5% und 4,8% für alle Blutzuckermessgeräte im Blutzuckermessbereich von 60 bis 400 mg/dl, wobei der HemoCue Glucose 201+ Analyzer die beste totale Präzision von 2,5% zeigte. Mit der ansteigenden Zahl von POCT-Geräten in Krankenhäusern müssen in der Zukunft diese Unterschiede neben denen in der Richtigkeit und der Präzision in der Serie bzw. von Tag zu Tag jedes einzelnen Analyzers beim gesamten Qualitätsmanagement des POCT berücksichtigt werden.

## **Summary**

The guidelines of the German "Bundesärztekammer" for quality assurance of quantitative laboratory analyses (RiliBÄK) makes demands on the accuracy of POCT devices with unit-use-reagent for glucose determination when used in the medical field.

Instruments for self-monitoring of blood glucose (SMBG) are routinely being used by diabetic patients. In addition, these instruments are frequently used for Point-of-Care-Testing (POCT) in hospitals. Because thereby immediate therapeutic decisions are made, the POC devices must deliver reliable and exact measuring results.

The results of many evaluation studies have already been published including inter- and intra-assay imprecision, comparison with laboratory methods and different sources of interferences. Only a few studies on differences between individual instruments and test strip lot to lot differences have been published so far.

Therefore here the influence of different instruments of the same type and company (n=10) as well as different test strip lots (n=3) on the measurement of blood sugar was investigated.

The six instruments for self-monitoring of glucose tested were HemoCue Glucose 201+ (HemoCue AB), Ascensia Contour and Ascensia Elite XL (both Bayer Vital GmbH), Accu-Chek Sensor (Roche Diagnostics GmbH), MediSense Precision Xtra (Abbott Laboratories) and OneTouch Ultra (Firma LifeScan) with corresponding test strips or microcuvettes for the intra-assay imprecision, the instrument to instrument imprecision and the lot to lot imprecision. Overall, more than 10.000 measurements of EDTA-whole blood samples were done with glucose concentrations from 30 to 400 mg/dl. The coefficients of variation was calculated to determine precision.

The determination of the intra-assay imprecision showed relative standard deviation between 1.3% and 4.8% for all instruments in the whole measurement range of glucose concentration.

The determination of instrument to instrument imprecision for the measurement range from 30 to 400 mg/dl provided similarly good results for all analyzers tested with a slightly better performance of Ascensia Elite XL. The mean imprecisions were between 2.1% and 3.7%.

The determination of lot to lot imprecision revealed mean relative standard deviations between 1.8% and 3.4% for glucose concentrations from 30 to 400 mg/dl. The microcuvettes of the HemoCue Glucose 201+ Blutglucoseanalyzer showed the best test result.

Total imprecisions were between 2.5 and 4.8% for all instruments in the range from 60 to 400 mg/dl, with the HemoCue Glucose 201+ Analyzer showing the best total imprecision of 2.5%.

With the increasing number of POCT instruments in hospitals in the future these differences have to be considered in the total quality management of POCT next to accuracy, inter- and intra-assay imprecision and linearity of an individual analyzer.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Diabetes mellitus .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Klassifikation .....	2
1.1.4 Empfehlungen der DDG zur Diagnosestellung von Diabetes .....	3
1.1.5 Komplikationen.....	6
1.1.5.1 Akute Komplikationen .....	6
1.1.5.2 Spätkomplikationen und Prognose .....	7
1.1.6 Therapie .....	8
1.2 Blutzuckermessung.....	10
1.2.1 Testmethoden .....	10
1.2.1.1 Hexokinase-Methode .....	10
1.2.1.2 Glukoseoxidase (GOD)-Methode.....	11
1.2.1.3 Glukose-Dehydrogenase-Methode .....	12
1.2.2 Detektionsmethoden .....	13
1.2.2.1 Absorbtiions-/Reflexionsphotometrie .....	13
1.2.2.2 Elektrochemische Messtechniken.....	14
1.3 Patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing).....	15
1.3.1 Definition und Anwendung .....	15
1.3.2 Bedeutung.....	16
1.4 Hintergrund und Ziel der Untersuchung .....	17
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
2.1 Studiendesign .....	19
2.2 Patientenproben .....	20

2.3 Analysegeräte .....	21
2.3.1 HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB.....	21
2.3.2 Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH .....	25
2.3.3 Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH .....	27
2.3.4 Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH .....	30
2.3.5 Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories .....	33
2.3.6 OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan.....	36
2.3.7 Vergleichende Übersicht der Messgeräte .....	39
2.4 Statistische Auswertung.....	39
2.5 Literaturrecherche.....	40
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1 Bestimmung der Präzision in der Serie .....	42
3.2 Bestimmung der Gerätevarianz .....	45
3.2.1 Darstellung der Gerätevarianzen (n=10) .....	46
3.2.1.1 HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB .....	46
3.2.1.2 Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH .....	47
3.2.1.3 Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH .....	48
3.2.1.4 Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH .....	50
3.2.1.5 Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories ...	51
3.2.1.6 OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan .....	52
3.3 Bestimmung der Chargenstabilität .....	53
3.3.1 Darstellung der Chargenstabilität (n=3).....	54
3.3.1.1 HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB.....	55
3.3.1.2 Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH .....	56
3.3.1.3 Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH.....	57
3.3.1.4 Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH .....	58
3.3.1.5 Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories ...	59
3.3.1.6 OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan .....	60
3.4 Bestimmung der Gesamtpräzision für die Gerätevarianz und die Chargenstabilität .....	61
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>63</b>
4.1 Grundlagen der Blutglukosemessung .....	63
4.1.1 Technologische Voraussetzungen.....	63

4.1.2 Minimal-invasive kontinuierliche Blutzuckerbestimmung.....	64
4.1.3 Nicht-invasive Blutzuckerbestimmung.....	65
4.1.4 Probenmaterial für die Blutglukosebestimmung.....	65
4.1.5 Kalibrierung der Blutglukosemessgeräte.....	68
4.1.6 Potenzielle Störfaktoren der Blutglukosemessung.....	70
4.2 Untersuchungen zur Qualitätssicherung.....	71
4.2.1 Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK).....	71
4.2.2 Messmethoden der untersuchten POCT-Blutzuckermessgeräte.....	72
4.2.3 Präzision in der Serie.....	74
4.2.4 Gerätevarianz.....	75
4.2.5 Chargenvarianz.....	76
4.2.6 Gesamtbeurteilung und Fehlerdiskussion.....	78
4.2.7 Zusätzliche Fehlerquellen bei der POCT Blutglukosemessung.....	79
4.3 Vor- und Nachteile des POCT.....	82
4.4 Aktuelle Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsystemen.....	85
4.5 Schlussfolgerung.....	88
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>6. Anhang .....</b>	<b>105</b>
Verzeichnis akademischer Lehrer .....	105
Danksagung .....	106



# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Diagnostisches Flussschema (Glukose mg/dl) nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft.....	6
Abb. 1-2: Verfahren zur Bestimmung der Blutglukose.....	14
Abb. 2-1: HemoCue® Glucose 201 <sup>+</sup> Blutglucoseanalyzer und HemoCue® Glucose 201 <sup>+</sup> Microcuvette.....	21
Abb. 2-2: Ascensia® Contour™ Sensorgerät und Ascensia® Microfill™ Sensoren.....	25
Abb. 2-3: Ascensia® Elite XL Sensorgerät und Ascensia® Elite Sensoren.....	27
Abb. 2-4: Accu-Chek® Sensor Sensorgerät und Accu-Chek® Sensor Comfort Teststreifen.....	30
Abb. 2-5: Precision Xtra™ Sensorgerät und MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen.....	33
Abb. 2-6: Elektrodenschema der MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen.....	35
Abb. 2-7: OneTouch® Ultra™ Sensorgerät und OneTouch® Ultra™ Blutzuckerteststreifen.....	36
Abb. 3-1: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201 <sup>+</sup> der Firma Hemocue AB für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=187 Messungen.....	46
Abb. 3-2: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=114 Messungen.....	47
Abb. 3-3: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=118 Messungen.....	48
Abb. 3-4: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH, für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=125 Messungen.....	50
Abb. 3-5: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories, für den Messbereich	

30-400 mg/dl, n=125 Messungen.....	51
Abb. 3-6: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan, für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=101 Messungen.....	52
Abb. 3-7: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=148 Messungen.....	55
Abb. 3-8: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=121 Messungen.....	56
Abb. 3-9: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=119 Messungen.....	57
Abb. 3-10: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=120 Messungen.....	58
Abb. 3-11: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=125 Messungen.....	59
Abb. 3-12: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=105 Messungen.....	60
Abb. 4-1: Messtechnologie der Blutzuckermessgeräte.....	64
Abb. 4-2: Wassergehalt von Vollblut bei einem Hämatokrit von 0,43 und Plasma-Protein-Gehalt von 7%.....	68

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus im venösen Plasma.....	3
Tab. 2-1: Vergleichende Übersicht der Messgeräte.....	41
Tab. 3-1: Präzision in der Serie von HemoCue Glucose 201+ Analyzer.....	42
Tab. 3-2: Präzision in der Serie von Ascensia Contour.....	43
Tab. 3-3: Präzision in der Serie von Ascensia Elite XL.....	43
Tab. 3-4: Präzision in der Serie Accu-Chek Sensor.....	43
Tab. 3-5: Präzision in der Serie von Precision Xtra.....	44
Tab. 3-6: Präzision in der Serie von OneTouch Ultra.....	44
Tab. 3-7: Übersicht der Variationskoeffizienten der sechs Geräte in den drei Messbereichen.....	45
Tab. 3-8: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB.....	47
Tab. 3-9: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH.....	48
Tab. 3-10: Gerätevarianz –Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH.....	49
Tab. 3-11: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH.....	51
Tab. 3-12: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories.....	52
Tab. 3-13: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan.....	53
Tab. 3-14: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ .....	

der Firma Hemocue AB.....	55
Tab. 3-15: Chargetestabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH.....	57
Tab. 3-16: Chargetestabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH.....	58
Tab. 3-17: Chargetestabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH.....	59
Tab. 3-18: Chargetestabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories.....	60
Tab. 3-19: Chargetestabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan.....	61
Tab. 3-20: Mittlere relative Standardabweichungen für Gerätevarianz und Chargetestabilität sowie Gesamtpräzision („Total“) für die verschiedenen Blutzuckerwert-Messbereiche.....	62

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CE	Conformité Européenne
CK-MB	Kreatinkinase-Muscle-Brain
CRP	C-reaktives Protein
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
d.h.	das heisst
DKA	diabetische Ketoazidose
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase IV
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	et alii
FAD/FADH <sub>2</sub>	Flavin-Adenin-Dinukleotid

FDA	Food and Drug Administration
GDH	Glukosedehydrogenasen
GDM	Gestationsdiabetes
ggf.	gegebenfalls
GOD	Glukoseoxidase
H <sub>2</sub> O	Wasser (chemische Summenformel)
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobins A
HHS	hyperglykämische-hyperosmolare Syndrom
HK	Hämatokrit
I.E.	Internationale Einheit
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
INR	International Normalized Ratio
ISO	International Organization for Standardization:
K <sub>4</sub> [Fe <sup>II</sup> (CN <sub>6</sub> )]	Kaliumhexacyanoferrat
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Herzkrankheit
Labor-TAT	Labor-Turn-Around-Time
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
max.	maximal
mind.	mindestens
MIR	mittleren Infrarot-Bereich
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MTT	3-(4',5'-dimethylthiazol-2-yl)-2,4-Diphenyltetrazoliumbromid
NADP <sup>+</sup>	Nicotindiamid-adenin-dinucleotid-phosphat, oxidierte Form
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat, reduzierte Form
nm	Nanometer
OGTT	oralen Glukosetoleranzwert

PAVK	peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
QS	Qualitätssicherung
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
POCT	Point-of-Care-Testing
PQQ	Pyrroloquinolin-Quinon, ein B-Vitamin
PTT	partial thromboplastin time
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SGLT2	Sodium dependent glucose co-transporter 2
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMBG	Blutzuckerselbstmessung
SMBG	Self Monitoring of Blood Glucose
Tab.	Tabelle
u.	und
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
%	Prozent
©	Copyrightzeichen
®	eingetragene Warenmarke
™	unregistrierte Warenmarke
°	Grad
α	alpha
β	beta

# 1. Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus

### 1.1.1 Definition

Der Diabetes mellitus beschreibt eine Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie. Er ist charakterisiert durch das Leitsymptom der chronischen Hyperglykämie mit Störung des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels. Ursache ist eine defekte Insulinsekretion (absoluter Insulinmangel) oder eine verminderte Insulinwirkung (relativer Insulinmangel) oder beides [Kerner W *et al.*, 2012].

### 1.1.2 Epidemiologie

Laut den in ihrem aktuellen Atlas veröffentlichten Daten der International Diabetes Federation (IDF) beträgt die weltweite Gesamt-Prävalenz für Diabetes mellitus 8,3%, davon sind 50% nicht-diagnostiziert. In absoluten Zahlen sind das mehr als 371 Millionen Menschen im Alter von 20 bis 79 Jahren, die an Diabetes leiden [IDF Diabetes Atlas, 5th edt, 2012]. In den letzten drei Jahrzehnten hat sich die Zahl erwachsener Diabetiker weltweit mehr als verdoppelt [Danaei G *et al.*, 2011]. Und bis zum Jahre 2030 soll die weltweite Gesamt-Prävalenz auf 9,9% weiter ansteigen [IDF Diabetes Atlas, 5th edt, 2012].

In Deutschland gehört der Diabetes mellitus seit langem zu den großen „Volkskrankheiten“. Seit der Registrierung der Diabetes-Fallzahlen in Deutschland im Jahre 1960 ist eine stetig zunehmende Anzahl von Menschen mit einer Diabetes-Diagnose zu verzeichnen [diabetesDE 2013]. In Deutschland gibt es aktuell sechs Millionen Menschen mit der Diagnose Diabetes mellitus. 90% sind an Diabetes Typ 2 erkrankt, 300.000 an Diabetes Typ 1, davon 25.000 Kinder [diabetesDE 2013]. Die Inzidenzrate des Typ-2-Diabetes mellitus bei den 55- bis 74-jährigen beträgt 270 000 [Rathmann W *et al.*, 2009].

Während 1998 5,2% Menschen in Deutschland von ihrer Diabetes-Erkrankung wussten [RKI, BGS98], sind es nach Daten aus einer bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener (18-79 Jahre) in Deutschland (DEGS1 von 2008-2011) im Jahr 2012 bereits 7,2% (4,6 Mio) [RKI, DEGS-Symposium 2012; Kurth B-M, 2012; Janka HU *et al.*, 2002].



Anhand neuer Schätzungen muss im Jahr 2030 in der Altersklasse der 55- bis 74-Jährigen in Deutschland gegenüber heute von einem Anstieg um mehr als 1,5 Millionen Personen auf insgesamt 3,9 Millionen Personen mit Typ 2 Diabetes ausgegangen werden [Brinks R *et al.*, 2012].

Da vor allem der Typ-2-Diabetes in seinen Anfangsstadien asymptomatisch verläuft, muss von einer hohen Dunkelziffer von nicht bekannten Diabetes-Erkrankungen ausgegangen werden. Gemäß Daten aus der DEGS-Studie beträgt die Gesamtprävalenz unerkannter Diabetesfälle in Deutschland 2,1% [Kurth B-M, 2012; Rathmann W *et al.*, 2003]. Ein großer Anteil der wachsenden Diabetes-Prävalenz ist durch die Zunahme des Diabetes Typ 2 verursacht [Chen L *et al.*, 2011]. Gründe hierfür wiederum sind eine steigende Prävalenz von Risikofaktoren (Adipositas), die allgemeine Alterung der Bevölkerung, die zunehmende Lebenserwartung der Diabetiker, die verbesserte Diagnostik und Therapie und veränderte Diagnosekriterien [Robert Koch-Institut, DEGS-Symposium 2012]. Die hohe Diabetes-Prävalenz und die hohe Begleit- und Folgemorbidität führen zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem [Köster I *et al.*, 2012].

### 1.1.3 Klassifikation

Auf der Basis eines Berichts der WHO-Kommission von 1999 [WHO, 1999] wird in den aktualisierten Leitlinien der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) von 10/2012 der Diabetes mellitus nach seiner Ursache in vier Kategorien eingeteilt: Typ-1-Diabetes: durch eine meist autoimmune (selten idiopathische) progrediente Zerstörung der Insulin-produzierenden Beta-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas kommt es zum absoluten Insulinmangel; er manifestiert sich meist im Kindes- und Jugendalter; auch die seltene Form des LADA-Diabetes (LADA = Latent Autoimmune Diabetes in Adults) zählt zum Diabetes mellitus Typ 1.

Typ-2-Diabetes mellitus: hier liegt entweder vorrangig eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel oder vorwiegend eine verminderte Insulinsekretion mit Insulinresistenz vor. Dieser Typ ist meist mit einem metabolischen Syndrom assoziiert.

Die dritte Gruppe umfasst „andere spezifische Diabetes-Typen“, die unterschiedlichster Genese sind. Dazu gehören genetische Defekte der

Insulinwirkung, genetische Defekte der  $\beta$ -Zell-Funktion (z. B. MODY-Formen), Endokrinopathien (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie, Phäochromozytom), Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose), medikamentös-chemisch induziert (z. B. Glukokortikoide, Neuroleptika, Alpha-Interferon, Pentamidin), Infektionen, andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können und seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes.

Zu der vierten Gruppe gehört der Gestationsdiabetes, welcher eine Glukosetoleranzstörung bezeichnet, die erstmals während der Schwangerschaft aufgetreten oder diagnostiziert ist [Kerner W *et al.*, 2012; ADA 2013].

#### 1.1.4 Empfehlungen der DDG zur Diagnosestellung von Diabetes

Während sich ein DM Typ 1 klassischerweise mit den Kardinalsymptomen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose, Adynamie und Gewichtsverlust manifestiert, kann ein DM Typ 2 jahrelang asymptomatisch bleiben. Die Diagnosestellung erfolgt dann häufig als Zufallsbefund oder im Rahmen der Diagnose von mikro-/makroangiopathischen Komplikationen.

Der Diabetes mellitus und seine Vorstufen wurden bisher anhand der Überschreitung von Blutglukosegrenzwerten im venösen Plasma diagnostiziert. Entsprechend der Tabelle 1-1 führen drei verschiedene Glukose-Befunde zur Diabetes-Diagnose: Mindestens zweimal ein Nüchtern-Plasmaglukosewert von  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l), ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) plus klassische Diabetes-Symptome, sowie ein Zwei-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranzwert (OGTT) von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).

**Tabelle 1-1: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus im venösen Plasma**

<b>Einstufung</b>	<b>Nüchtern-BZ</b>	<b>oGTT-2-h-Wert</b>	<b>Gelegenheitsblutzucker</b>
Gesund	<100 mg/dl <5,6 mmol/l	<140 mg/dl <7,8 mmol/l	
Abnorme Nüchtern-glukose (IFG)	$\geq 100$ -<126 mg/dl $\geq 5,6$ -<7,0 mmol/l	<140 mg/dl <7,8 mmol/l	
Gestörte Glukose-toleranz (IGT)	<126 mg/dl <7,0 mmol/l	$\geq 140$ -<200 mg/dl $\geq 7,8$ -<11,1 mmol/l	
Diabetes mellitus	$\geq 126$ mg/dl $\geq 7,0$ mmol/l	$\geq 200$ mg/dl $\geq 11,1$ mmol/l	$\geq 200$ mg/dl $\geq 11,1$ mmol/l

[Koschinsky T, Wahl HG, 2011; Kerner W *et al.*, 2012]

oGTT: oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose (nach WHO)

Nüchtern-Plasmaglukosewert meint den gemessenen Wert nach 8-10 Stunden Nahrungskarenz. „Gelegenheitshyperglykämie“ bedeutet einen erhöhten BZ  $\geq 200$  mg/dl zu irgendeiner Tageszeit ohne Beziehung zu den Mahlzeiten.

Liegt ein Nüchternglukosewert von 100–125 mg/dl (5,6 mmol–6,9 mmol/l) vor, so spricht man von „Abnormer Nüchternglukose“ (impaired fasting glucose = IFG). Wird ein 2-h-Wert im OGTT im Bereich 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) bei Nüchtern-Glukosewerten von  $< 126$  mg/dl ( $< 7,0$  mmol/l) gemessen, so ist die Diagnose einer „Gestörten Glukosetoleranz“ (impaired glucose tolerance = IGT) zu stellen. Bei Glukosewerten im Grenzbereich sollten mehrere Wiederholungsmessungen in größeren zeitlichen Abständen bzw. ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Die Diagnose „Diabetes“ sollte bei einer asymptomatischen Person niemals auf der Basis eines einzelnen pathologischen Blutzuckerwertes gestellt werden.

Gemäß der evidenzbasierten Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) darf die Diagnose eines Diabetes mellitus nur mit Glukose- und HbA1c-Werten gestellt werden, die mit einer standardisierten und qualitätsgesicherten Labormethode gemessen wurden. Handmessgeräte zur Blutzuckerselbstkontrolle dürfen aufgrund ihrer zu ungenauen Messungen für diagnostische Zwecke nicht eingesetzt werden. Eine Ausnahme gilt seit 2011 nach der S3-Leitlinie der DDG und Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) allerdings für das Screening und die Erstdiagnostik des Gestationsdiabetes (GDM). Hierfür dürfen erstmals patientennahe Blutzuckermessungen auch mit geeigneten Unit-use-Reagenzien und zugehörigen Messsystemen durchgeführt werden, sofern diese herstellerseitig für die ärztliche Anwendung in Screening und Diagnostik ausdrücklich vorgesehen und dabei die Anforderungen an die Messqualität nach den Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllt sind [Kleinwechter H *et al.*, 2011; Thiery J *et al.*, 2013]. Leitliniengemäß wird für die Diabetesdiagnostik der venöse Plasmaglukosewert (Hexokinasemethode) herangezogen und gilt als Goldstandard.

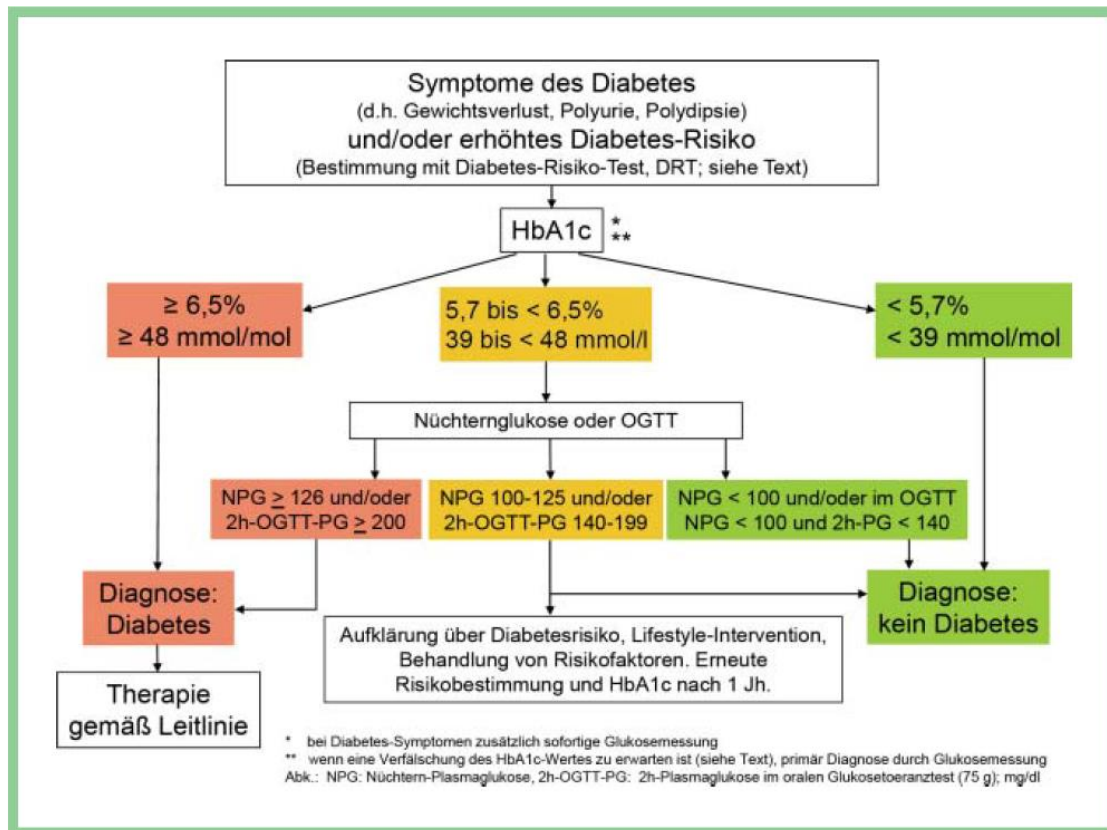
Bei der Präanalytik ist zu beachten, dass in der Blutprobe sofort die Glykolyse gehemmt wird, damit man keinen falsch niedrigen Blutzuckerwert erhält. Das

gelingt, indem man das Blut im Röhrchen auf Eis lagert, es innerhalb von 30 Minuten abzentrifugiert oder dem Blutröhrchen Glykolysehemmer (Citrat plus Fluorid) zusetzt [Bruns DE *et al.*, 2009; Gambino R *et al.*, 2009].

Infolge der Etablierung einer international standardisierten Messmethode [Hoelzel W, 2004] wird von der DDG seit 2010 die Verwendung des glykolysierten Hämoglobins (HbA1c) als primäres Kriterium zur Diabetesdiagnose empfohlen. Epidemiologische Daten zeigten, dass bei einem HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol Hb) die Diagnose Diabetes gestellt und bei HbA1c  $< 5,7\%$  ( $< 39$  mmol/mol Hb) mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Bei HbA1c-Werten zwischen 5,7% und 6,4% (39-47 mmol/mol Hb) soll die Messung der Glukose nach herkömmlichen Kriterien erfolgen, um die Diagnose zu stellen (Abb. 1-1). Sind klassische Diabetes-Symptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) vorhanden bzw. ist mit einer HbA1c-Wert-Verfälschung zu rechnen (z. B. bei Hämoglobinopathien), wird weiterhin die primäre Glukosemessung zur Diabetes-Diagnosestellung empfohlen.

Bisher hat der HbA1c-Wert vor allem in der Diabetestherapie zur Beurteilung der Stoffwechselkontrolle eine wichtige Rolle gespielt. Er spiegelt den mittleren Plasmaglukosewert der letzten 2-3 Monate wieder und wird als Goldstandard für die Blutzuckereinstellung betrachtet. Die HbA1c-Bestimmung für die Diagnostik des Diabetes mellitus hat gegenüber der traditionellen Blutglukosemessung einige Vorteile. HbA1c ist von der aktuellen Ernährungssituation unabhängig, im Vollblut stabil und zeigt eine geringere intra-individuelle Variabilität als die Nüchternglukose.

Durch die Zulassung des HbA1c als zusätzliches Diabetesdiagnostikum wird -bei Beachtung der Limitierungen- eine Verbesserung der Diagnostik und Vereinfachung in der Praxis erreicht [Kerner W *et al.*, 2012; Schleicher E, 2012; The International Expert Committee, 2009; IFCC *et al.*, 2007; Hoelzel W *et al.*, 2004]. Zum primären Screening auf Diabetes mellitus empfiehlt die DDG auch den Einsatz eines kosteneffizienten Diabetes-Risiko-Fragebogens [<http://www.dife.de/de/presse/DRT-Fragebogen-fuer-Privatpersonen-2012.pdf>].



**Abb. 1-1: Diagnostisches Flussschema (Glukose mg/dl) nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft [Kerner W *et al.*, 2012]**

## 1.1.5 Komplikationen

### 1.1.5.1 Akute Komplikationen

Im Wesentlichen sind drei lebensbedrohliche metabolische Komplikationen des Diabetes mellitus zu nennen:

Die diabetische Ketoazidose (DKA) tritt typischerweise beim Diabetes Typ 1 auf: Hierbei kommt es durch einen absoluten Insulinmangel einerseits zur Hyperglykämie und Hyperosmolarität mit osmotischer Diurese und Dehydratation. Andererseits resultiert eine gesteigerte Lipolyse, die zur Bildung von Ketonkörpern und folglich zu einer metabolischen Azidose führt. Bei ihrer schwersten Form kommt es zu Stupor, Koma und Tod.

Das hyperglykämische-hyperosmolare Coma diabeticum (HHS) ist typisch für den Diabetes Typ 2 und gekennzeichnet durch die Trias Hyperglykämie, Hyperosmolarität und fehlende/milde Azidose. Geringe Insulinmengen verhindern eine Lipolyse und damit die hepatische Ketogenese. Hirnödeme und Rhabdomyolyse können als schwere Komplikationen auftreten.

Der hypoglykämische Schock entsteht bei extrem niedrigem Blutzuckerspiegel aufgrund eines relativen oder absoluten Insulinüberschusses. Ursächlich können eine Insulinüberdosierung, unzureichende Kohlenhydratzufuhr, starker Alkoholgenuss oder eine vermehrte körperliche Aktivität sein [Böhm BO *et al.*, 2012].

#### **1.1.5.2 Spätkomplikationen und Prognose**

Durch chronische Hyperglykämien werden Gewebe infolge einer Glykolysierung der Aminosäuren geschädigt und es kann zu zahlreichen Komplikationen kommen.

Der Verlauf und die Prognose des Diabetes mellitus werden überwiegend durch das Ausmaß der Gefäßkomplikationen bestimmt. Das kardiovaskuläre Risiko für Diabetiker ist 2- bis 4-fach erhöht. Über 75% aller Diabetiker versterben an den Folgen der Angiopathien, am häufigsten am Myokardinfarkt, gefolgt vom Schlaganfall [diabetesDE 2013].

Bei den diabetischen Gefäßschäden unterscheidet man die unspezifische Makroangiopathie und die diabetesspezifische Mikroangiopathie.

Die Makroangiopathie ist hauptursächlich für die hohe Morbidität und Mortalität eines Diabetikers. Hierbei führt eine frühe, rasch fortschreitende Arteriosklerose zur koronaren Herzkrankheit (KHK), peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) und zerebralen Durchblutungsstörungen. Schwere Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, ischämischer Fußgangrän sind häufig. Die Mikroangiopathie mit Verdickung der Basalmembran manifestiert sich klinisch in Form von Retinopathie mit potentieller Blindheit, Nephropathie, welche in einer Niereninsuffizienz enden kann, und Neuropathie mit dem Risiko von Fußulzera, Amputation, Charcot-Fuß, autonomer Dysfunktion einschließlich sexueller Dysfunktion. Das diabetische Fußsyndrom entsteht auf Basis sowohl der Neuropathie als auch der Makroangiopathie [Scherbaum WA *et al.*, 2004].

Neben der Diabeteserkrankung selbst tragen die assoziierten Komorbiditäten und Komplikationen erheblich zur Verminderung der Lebensqualität und Lebenserwartung von Diabetikern (Typ 1 und 2) bei [Scherbaum WA *et al.*, 2004; Schunk M *et al.*, 2012]. So ist das Leben jüngerer Typ-2-Diabetiker durchschnittlich um ca. 8 Jahre verkürzt [diabetesDE 2013].

### 1.1.6 Therapie

Die Therapie sowohl des Diabetes Typ 1 als auch des Typ 2 besteht aus mehreren Elementen. Gemeinsames und vorrangiges Ziel im Management von Diabetikern ist es, den Blutzuckerspiegel in möglichst normalen Grenzen zu halten, um das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen zu verhindern oder zu verzögern.

Die unterschiedliche Ätiopathogenese der Diabetes-Formen bedingt die unterschiedlichen Behandlungsansätze. Während beim Diabetes Typ 1 eine Insulinsubstitution erfolgen muss, gilt es beim Diabetes Typ 2 durch Umstellung der Lebensgewohnheiten der Insulinresistenz entgegenzuwirken.

Erhöhte körperliche Aktivität, eine fettarme kalorienreduzierte Ernährung und Abbau von Übergewicht sind für den Typ-2-Diabetiker elementare Bestandteile der Therapie und können bereits zur Normalisierung der Blutzuckerwerte führen. Bleibt der Therapieerfolg aus, werden verschiedene Medikamente eingesetzt, um den Blutzucker zu senken. Zu den oralen Antidiabetika gehören Substanzen wie Biguanide (Metformin), Sulfonylharnstoffe, Glinide, alpha-Glukosidase-Hemmer, Glitazone, DPP-IV-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren. Sie verzögern die Zuckeraufnahme aus dem Darm, reduzieren die Insulinresistenz oder bewirken eine verstärkte Insulinsekretion aus der Bauchspeicheldrüse. Nach Erschöpfung der Insulinproduktion der Bauchspeicheldrüse oder unzureichender Wirkung der Medikamente kann schließlich eine Insulintherapie erforderlich sein [BÄK, KBV, AWMF 2013; Matthaei S *et al.*, 2009].

Für den Typ-1-Diabetiker ist das Spritzen von Insulin ab Erkrankungsbeginn bis ans Lebensende überlebensnotwendig. Die erforderliche Insulindosis muss individuell angepasst werden.

Es gibt verschiedene therapeutisch verwendete Insuline, die sich in ihren pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften unterscheiden. Zu Gruppe der Humaninsuline zählen kurzwirksame Normalinsuline und Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“ = NPH). Sie sind chemisch identisch mit dem menschlichen Insulin. In der Gruppe der Insulinanaloga gibt es kurzwirksame (Lispro, Aspart, Glulisin) und langwirksame (Glargin und Detemir). Durch Mischungen verschiedener Insulinarten (Normal/NPH oder kurzwirksame Analoga/NPH) entstehen Mischinsuline mit unterschiedlicher Pharmakokinetik.

Bei den Therapieformen unterscheidet man zwischen der konventionellen und der intensivierten Insulintherapie.

Bei der einfacheren konventionellen Insulintherapie erfolgen die Insulininjektionen und die Nahrungsaufnahme nach einem festen täglichen Schema, welches genaue Zeiten, Dosierungen bzw. Kohlenhydratmengen vorgibt. Bei der aufwendigeren intensivierten Insulintherapie erfolgen die Insulingaben nach einem Basal-Bolus-Prinzip. Der Patient erhält dabei ein langwirksames Insulin als Basalrate und zusätzlich ein kurzwirksames „Bolusinsulin“ zu den Mahlzeiten. Diese Therapieform kommt nicht nur der physiologischen Insulinsekretion näher, sondern bietet die größte Freiheit bezüglich der Ernährung und erlaubt somit eine flexible Lebensgestaltung. Sie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein. Die Insulinpumpentherapie ist eine Form der intensivierten Insulintherapie. Dabei wird über eine externe Pumpe per subkutan liegender Injektionsnadel kontinuierlich Insulin appliziert.

In der DCC-Studie (The Diabetes Control and Complications Trial) und deren Folgestudie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) konnte gezeigt werden, dass -im Vergleich zu einer konventionellen Insulintherapie- eine intensivierte Insulintherapie und umfassende Betreuung der Menschen mit Typ-1-Diabetes zu einer Risikoreduktion führt, an diabetesbedingten mikroangiopathischen (Retinopathie, Nephropathie) und neuropathischen Folgekomplikationen zu erkranken [DCCT Research Group 1993 EK Ib; White *et al.* 2008 EK III; Nathan *et al.* 2005 EK IIb; de Boer *et al.* 2008 EK Ib und EK IIa; Cleary *et al.* 2006 EK III; Wang *et al.* 1993 EK Ib]. Dies beruht auf einer stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes. Ebenfalls wurde eine Senkung der Rate an makrovaskulären Ereignissen nachgewiesen [DCC-Studie, EDIC-Studie; Lawson *et al.* 1999 EK Ia; Nathan *et al.* 2005 EK IIb; Stettler *et al.* 2006 EK Ia]. Durch die Senkung der HbA1c-Werte in der Gruppe mit intensivierter Therapie wird allerdings gleichzeitig das Risiko erhöht, schwere Hypoglykämien zu erleiden und Gewicht zuzunehmen [DCCT, 1993].

Individualisierte Therapieziele und die Wahl eines HbA1c-Zielwertes sind zu Therapiebeginn zu vereinbaren. Zum Therapiekonzept eines Patienten mit einem Typ-1-Diabetes gehört neben der adäquaten Insulintherapie die Ernährung, Schulung und psychosoziale Betreuung. Für den Therapieerfolg und die



Prognose ist ein eigenverantwortliches Umsetzen der erlernten Fähigkeiten zur Selbstbehandlung unerlässlich. Dazu wird der Patient in strukturierten Schulungsprogrammen umfassend fortgebildet, in denen die dafür erforderlichen Kenntnisse und Fertigkeiten (Blutzuckerselbstmessung, Insulininjektion, Hypoglykämieprophylaxe) vermittelt werden. Inhalt sind u. a. theoretisches Wissen über Krankheit, Therapie, Komplikationen, Einschätzung des Kohlenhydratgehalts der Nahrung, Insulindosisanpassung, Hypoglykämierisiko nach Alkohol, Sport, Reisen [Böhm BO *et al.*, 2012].

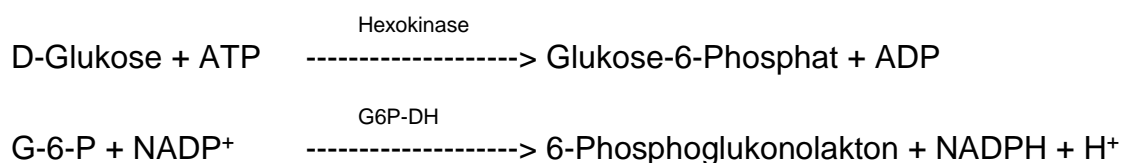
## 1.2 Blutzuckermessung

Die korrekte Blutzuckermessung spielt eine grundlegende Rolle bei der Primärdiagnostik und Therapiesteuerung des Diabetes mellitus.

### 1.2.1 Testmethoden

Zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration werden aufgrund ihrer Spezifität heute fast ausschließlich enzymatische Methoden eingesetzt. Es gibt drei Methoden, die im Labor und für die Blutzuckersysteme zur Selbstkontrolle zur Verfügung stehen (Abb.1-2).

#### 1.2.1.1 Hexokinase-Methode



ATP = Adenosintriphosphat, ADP = Adenosindiphosphat

NADP<sup>+</sup> = Nicotindiamid-adenin-dinucleotid-phosphat, oxidierte Form

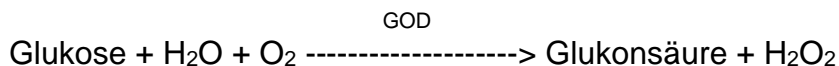
NADPH = Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat, reduzierte Form

Gemessen wird die Zunahme von NADPH. Die entsprechende Zunahme der Absorption von Licht mit einer Wellenlänge von 340 nm ist proportional der Glukosekonzentration in der Probe. Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6P-DH) oxidiert spezifisch nur Glukose-6-Phosphat. Daher wird die

Hexokinase-Methode als Referenzmethode in klinischen Laboratorien für die Glukosemessung herangezogen.

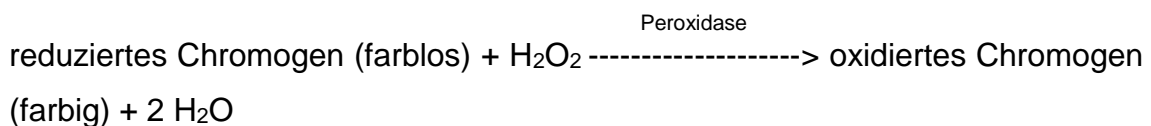
### 1.2.1.2 Glukoseoxidase (GOD)-Methode

Diese Messmethode wird hauptsächlich in den Geräten zur Blutzuckerselbstbestimmung und zum Point-of-Care-Testing (POCT) angewandt.



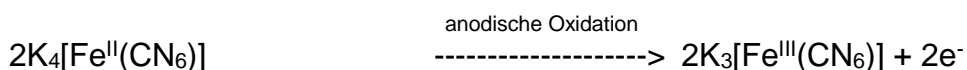
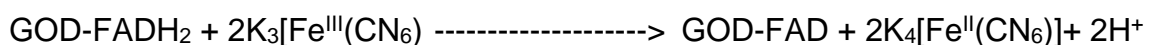
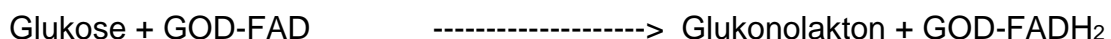
Hier wird die Glukose unter katalytischer Mitwirkung der Glukoseoxidase mit Wasser und Sauerstoff zu Glukonsäure und Wasserstoffperoxid oxidiert. Die Abnahme der  $\text{O}_2$ -Konzentration in der Probe bzw. das entstehende Wasserstoffperoxid wird mit chromogenen (a) oder mit elektrochemischen (b) Methoden gemessen:

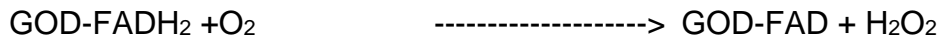
#### a) chromogen



Hier oxidiert Wasserstoffperoxid in einer Folgereaktion ein farbloses Chromogen zu einem farbtragenden Farbkomplex. Dieser wird photometrisch gemessen. Die Farbintensität ist der Glukosekonzentration in der Probe proportional. Es werden viele verschiedene Chromogene verwendet: o-Dianisidin, p-Aminophenazon/Phenol oder Jodid/Molybdatssystem.

#### b) elektrochemisch





GOD = Glukoseoxidase

$2\text{K}_4[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN}_6)]$  = Kaliumhexacyanoferrat

FAD/FADH<sub>2</sub> = Flavin-Adenin-Dinukleotid, ein Coenzym

Hierbei werden die bei der Glukoseoxidation freigesetzten Elektronen über ein Redox-Mediatorsystem (z.B. FAD, Eisen II/Eisen III Komplex) an Elektroden auf dem Teststreifen abgegeben. Der während der Reaktion entstehende elektrische Strom wird gemessen und ist proportional der Glukosekonzentration der aufgetragenen Probe.

Die Messmethode ist hochspezifisch, kann jedoch durch unspezifische Reaktionen mit reduzierenden Blutsustanzen wie z.B. Harnsäure, Ascorbinsäure oder Paracetamol (Acetaminophen) gestört werden. Bei Methoden, die Hexacyanoferrat als endgültigen Elektronenakzeptor verwenden, können erhöhte Sauerstoffwerte in der Probe zu falsch-niedrigen Glukosewerten führen [Tang Z, Louie RF *et al.*, 2000].

### 1.2.1.3 Glukose-Dehydrogenase-Methode

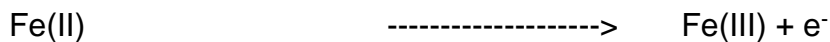
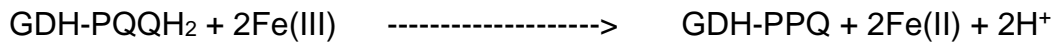
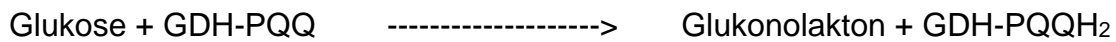
Bei dieser Methode wird Glukose durch die Glukosedehydrogenase (GDH) zu Glukonolakton oxidiert. Je nach ihrem Coenzym unterscheidet man drei verschiedene Glukosedehydrogenasen (GDH): Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD)-GDH, Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD)-GDH und Pyrrolochinolinchinon (PQQ)-GDH. Bei der häufig eingesetzten PQQ-GDH werden kleinste Blutmengen (<1µl) benötigt und die Messzeit ist sehr kurz.

Erfolgt die Detektion photometrisch bzw. reflektometrisch, dient z.B. Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) als erster Elektronenakzeptor:



Die NADH-Bildung führt zu einer Absorptionszunahme von Licht mit einer Wellenlänge von 340 nm. Die NADH-Konzentration bzw. die Lichtabsorption ist proportional zur Glukosekonzentration in der Blutprobe.

Bei elektrochemischer Detektion mittels Sensorteststreifen wird z.B. Hexacyanoferrat als endgültiger Elektronenakzeptor verwendet:



PQQ = Pyrroloquinolin-Quinon, ein B-Vitamin

Fe(II) = Kaliumhexacyanoferrat

Der freigesetzte Elektronenfluss ist zur Glukosekonzentration der Probe proportional und wird vom Sensor-Gerät gemessen. Nur  $\beta$ -D-Glukose wird von der Glukose-Dehydrogenase umgesetzt. Um die Gleichgewichtseinstellung zwischen  $\alpha$ -D-Glukose und  $\beta$ -D-Glukose zu beschleunigen, ist dem Reaktionssystem Mutarotase zugefügt.

Die Methode ist sehr spezifisch. Die unspezifische Mitreaktion von Xylose, und bei Verwendung des Coenzym PQQ zusätzlich von Maltose und Galaktose, kann jedoch zu falsch-hohen Ergebnissen führen [Koschinsky T, 2011].

### 1.2.2 Detektionsmethoden

Die Messung der verschiedenen enzymatischen Reaktionen erfolgt entweder mit optischen (photometrischen) oder mit elektrochemischen (amperometrische und coulometrische) Methoden (Abb.1-2).

#### 1.2.2.1 Absorbtions-/Reflexionsphotometrie

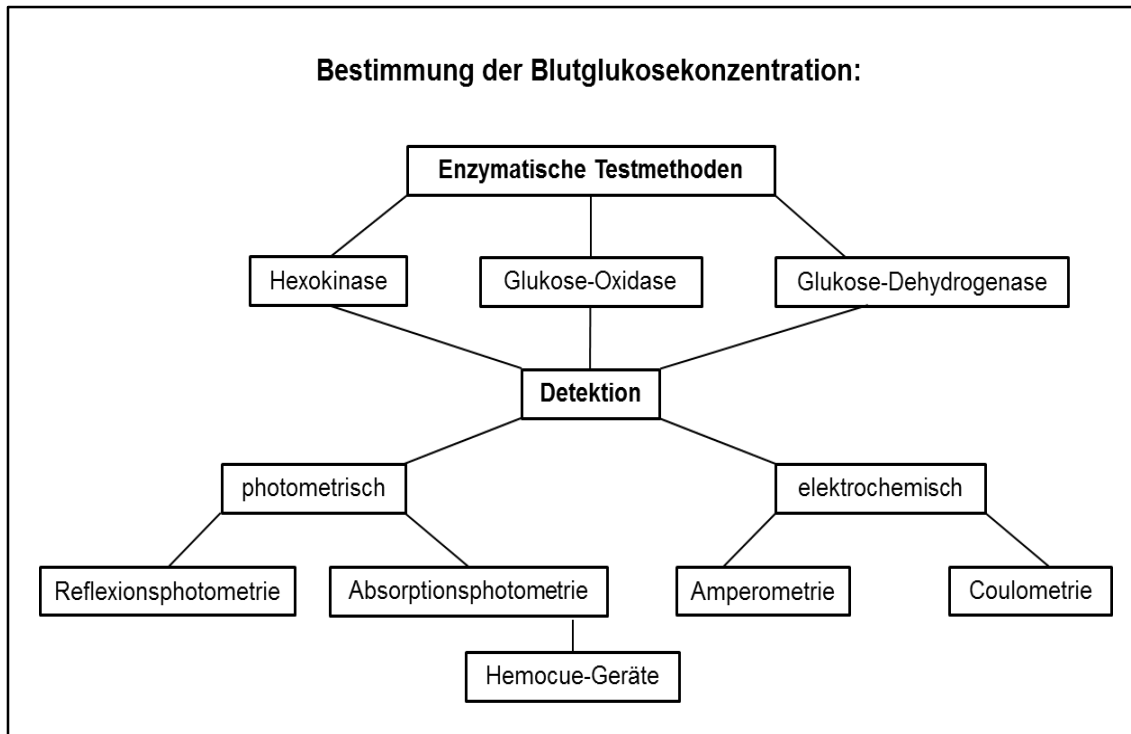
Zunächst entsteht in einer enzyminduzierten Reaktion ein farbiges Endprodukt. Nach Durchgang von Licht durch diese Blutprobe wird dann die durch Reflektion oder Absorption veränderte Lichtintensität gemessen. Die Detektion erfolgt entweder durch Reflektometer oder durch Photometer. Die Geräte berechnen anhand der Lichtreflektion bzw. -absorption die entsprechende Glukosekonzentration. Die photometrische Bestimmung des Blutglukosegehalts

erfolgte in den ersten auf dem Markt erhältlichen Geräten zur Blutzuckerselbstmessung (SMBG).

### 1.2.2.2 Elektrochemische Messtechniken

Bei dieser heute üblichen „Sensor“-Technik wird ein Elektronenfluß an einer Elektrode gemessen. Hier finden die Verfahren der Glukoseoxidase-Reaktion oder Glukosedehydrogenase-Reaktion Anwendung.

Durch die Reaktion der Glukose mit den Reagenzien an der Elektrode des Sensors wird ein elektrischer Strom erzeugt, der vom Sensorgerät amperometrisch gemessen wird (Zeitpunkt-Messung). Die Stromstärke ist dabei proportional zur Glukosekonzentration in der Blutprobe. Auf der Basis der durch die Teststreifencodierung abgerufenen gespeicherten Standardkurve wird die Blutglukosekonzentration berechnet. Bei der coulometrischen Messmethode ist die Ladung proportional zur Glukose (Flächen-Messung) [Dörner, K, 2001; Heinemann L *et al.*, 2000; Landgraf R *et al.*, 2001; Hallbach J, 2006; Nichols JH, 2003; Winter WE, 2003; Wahl HG *et al.*, 2012; Müller-Wieland D, 2003].



**Abb.1-2: Verfahren zur Bestimmung der Blutglukose**

## **1.3 Patientennahe Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing)**

### **1.3.1 Definition und Anwendung**

Point-of-Care-Testing, kurz POCT, bezeichnet die patientennahe Sofortdiagnostik. Es handelt sich dabei um Laboranalysen, die ohne Probenvorbereitung (d.h. ohne Veränderung des Untersuchungsmaterials z.B. durch Zentrifugation oder Verdünnen) mit zugehörigen Messgeräten als Einzelprobenmessung direkt am Krankenbett (bed-side testing), d.h. nicht im Zentrallabor, durchgeführt werden. Der Probentransport entfällt. Als Probenmaterialien dienen meist Vollblut, Urin oder Speichel und hiervon sind kleinste Volumina ausreichend.

Die Ergebnisse der Analyse sind rasch nach der Probenentnahme verfügbar (kurze TAT = turn-around-time) und aus ihnen werden unmittelbar diagnostische oder therapeutische Konsequenzen gezogen. Für die Gerätebedienung ist keine eingehende medizinisch-technische Qualifikation auf dem Gebiet der Laboratoriumsmedizin notwendig [RiliBÄK, 2008]. Entsprechend ist eine Mitarbeiterschulung zur Erkennung und Vermeidung präanalytischer Fehler erforderlich.

In der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) von 2008 wird unterschieden zwischen POCT mit Unit-use-Reagenzien bzw. POCT ohne Unit-use-Reagenzien. Unit-use-Reagenzien sind Reagenzien, die zur Einzelbestimmung proportioniert und mit einer Untersuchung verbraucht sind. Typisches Beispiel sind Blutzuckermessgeräte mit zugehörigen Teststreifen. Für die Verwendung von POCT mit Unit-use Reagenzien enthält die Rilibäk spezielle Regelungen zur Qualitätssicherung [RiliBÄK, 2008], (s. 4.2.1 u. 4.4).

Typische Laborparameter, die mittels POCT-Verfahren bestimmbar sind, stellen Vitalparameter wie Blutgase, Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte, Glukose, Laktat, Hämoglobin sowie Hämatokrit dar. Die Glukosebestimmung, welche mit Teststreifen einfach und schnell durchführbar ist, macht dabei den größten Anteil der Untersuchungen aus. Für die Bestimmung von CRP, myokardialen Markern (Troponin, CK-MB, Myoglobin), Koagulationsparameter (Quick/INR/PTT/D-Dimere) stehen ebenfalls POC-Testsysteme zur Verfügung.

Haupteinsatzgebiete der POCT-Systeme sind unter anderem die Notaufnahme, Intensivstation, der Notarzteinsatz, Operationssaal, Aufwachraum, Kreißsaal, Ambulanzen, die Diabetesschulung, Dialyse, interventionelle Radiologie, Endoskopie, Apotheke und Arztpraxis. POCT-Geräte zur Messung von Blutzucker und Quick/INR kommen bei der Patientenselbstüberwachung zum Einsatz [Junker R *et al.*, 2010]. In Kombination mit den ausgelagerten Großlabors haben sich POCT-Geräte etabliert.

### 1.3.2 Bedeutung

Blutglukosebestimmungen werden heute sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich überwiegend patientennah als Point-of-Care Testing durchgeführt. Dazu stehen unzählige mobile Kleingeräte zur Verfügung, die in Folge einer rasanten technologischen Entwicklung über die letzten Jahre kleiner, schneller (Messzeiten 3-30 s), einfacher zu bedienen, weniger stör anfällig geworden sind sowie nur kleinste Kapillarblutvolumina (0,3-5 µl) benötigen [Wahl HG *et al.*, 2012].

Gemäß den evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) sind patientennahe Blutglukosemessungen ein essenzieller Bestandteil der Therapiekontrolle des Diabetes mellitus. Sie sind für eine optimale Stoffwechseleinstellung des Diabetikers, d.h. normnahe Glukosekontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien, mit dem Ziel der Reduktion von Morbidität und Mortalität, unverzichtbar [Malmberg K, 1997; Blonde L *et al.*, 2005, Schnell O *et al.*, 2009; Koschinsky T, Junker R *et al.*, 2009; Sacks DB *et al.*, 2011].

Ursprünglich waren es nur wenige intensivmedizinische Vitalparameter, die mittels POCT-Verfahren bestimmt wurden. Heute existieren im Krankenhaus zahlreiche Parameter und Einsatzgebiete. Verschiedene Faktoren wie technologische Fortschritte, Anstrengungen zur Kosteneindämmung, sinkende turnaroundtime, zunehmende Tendenz hin zur Algorithmen-basierter-Behandlung, die schnelle Testergebnisse und Entscheidungen fordert, werden weiterhin zum vermehrtem Einsatz der POCT-Geräte führen [Igbokwe AA, 2007]. Sowohl die unterschiedliche Kalibration der Teststreifen auf Vollblut oder Plasma, die verschieden eingesetzten Enzyme als auch Qualitätsstreuungen bei Geräten und Teststreifen führen dazu, dass sich die BZ-Messwerte sowohl zwischen unterschiedlichen Gerätetypen als auch innerhalb einer Modellreihe deutlich

unterscheiden können. Aus diesem Grund darf nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft die Diagnose eines Diabetes mellitus nur mit Hilfe von Glukosemesswerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode gewonnen wurden. Für das Monitoring der Blutzucker und die Therapieentscheidung ist die Messgenauigkeit der POCT-Systeme aber zufriedenstellend präzise [Igbokwe AA, 2007; Kristensen GBB *et al.*, 2005; Junker R *et al.*, 2010; Koschinsky T *et al.*, 2008; Koschinsky T, Wahl HG, 2011].

## 1.4 Hintergrund und Ziel der Untersuchung

Um bei diabetischer Stoffwechsellage annähernd normale Blutzuckerspiegel zu erreichen, ist ein engmaschiges Monitoring der Blutzuckerwerte unerlässlich [Blonde L *et al.*, 2005]. Die Selbstkontrolle des Blutzuckers ist dabei eine wichtige Komponente in der Betreuung und (Selbst-)therapie des Patienten mit Diabetes mellitus.

Blutzuckermessgeräte wurden ursprünglich zur Blutzuckerselbstkontrolle des Diabetikers entwickelt. Sie werden zunehmend von diesen benutzt und gelten heute als unverzichtbares Element des Diabetesmanagements. Wegen des Bedienungskomforts sowie der schnell erhältlichen Blutzuckerinformationen werden diese mobilen Kleingeräte zusätzlich immer häufiger in Krankenhäusern für die patientennahe Sofortdiagnostik als Ersatz bzw. in Ergänzung zur konventionellen Laboruntersuchung zweckentfremdet eingesetzt.

Da dabei unmittelbar notwendige diagnostische und therapeutische Entscheidungen getroffen werden, sind Qualitätssicherungsmaßnahmen unabdingbar und die eingesetzten POCT-Geräte müssen die geforderten Qualitätskriterien erfüllen. Die Qualitätskontrolle der Glukosebestimmung per konventioneller Laboranalytik als auch per POCT ist durch das Medizinproduktegesetz über die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (abgekürzt Rili-BÄK) geregelt [RiliBÄK, 2008], (s. 4.2.1 u. 4.4).

Die Ergebnisse einer Vielzahl von Evaluationsstudien zu Blutzuckermessgeräten, welche die Untersuchung verschiedener Aspekte wie die Präzision in der Serie bzw. von Tag zu Tag, die Richtigkeit von



Blutzuckermessgeräten, den Vergleich mit Laborreferenzmethoden sowie den Einfluss verschiedener Störquellen beinhalteten, wurden bereits zahlreich publiziert. Allerdings gibt es nur wenige veröffentlichte Studien zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den einzelnen Geräten bzw. den unterschiedlichen Teststreifenchargen des gleichen Blutglukosemesssystems. Die Gerätevariabilität zwischen Geräten einer Modellreihe und die Chargenvariabilität zwischen mehreren Teststreifenchargen eines Blutzuckermesssystems sind ein wichtiger Aspekt der Messzuverlässigkeit. Akkurate und verlässliche Blutglukosemessungen erfordern, dass verschiedene Geräte einer Modellreihe bzw. verschiedene Teststreifenchargen desselben Blutzucker-Überwachungssystems vergleichbare Messergebnisse liefern.

Mit der ansteigenden Zahl von POCT-Geräten in Krankenhäusern, die in großen öffentlichen Kliniken bis zu 200 Geräte ausmachen können, müssen diese Unterschiede im Messverhalten beim gesamten Qualitätsmanagement von POCT berücksichtigt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, zu untersuchen, wie präzise sechs gängige Blutzuckermessgeräte und ihre dazugehörigen Teststreifen bzw. Mikroküvetten messen und welchen Einfluss die Messung eines Glukosewertes mit verschiedenen Geräten einer Modellreihe („Gerätevarianz“) bzw. mit verschiedenen Teststreifen- bzw. Küvettenchargen eines Blutzuckermesssystems („Chargenstabilität“) auf den Messfehler hat.

Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurde die zufällige Messabweichung bzw. Unpräzision ermittelt und bewertet. Zur Beurteilung der Präzision der Messung wurde die Standardabweichung bzw. die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) berechnet.

Im Einzelnen erfolgte:

1. Die Bestimmung der Präzision in der Serie
2. Die Ermittlung der Gerätevarianz zur Überprüfung der Zuverlässigkeit der Glukosebestimmung bei Verwendung von verschiedenen Geräten einer Modellreihe
3. Die Ermittlung der Chargenstabilität zur Überprüfung der Zuverlässigkeit der Glukosebestimmung bei Verwendung von verschiedenen Chargen innerhalb eines Blutzuckermesssystems

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung für die vorliegende Studie erfolgte im Rahmen der zwölften St. Georgener Gesundheitswoche im März 2004. Die Gesundheitswoche ist ein Projekt, das seit 1993 jährlich in der süddeutschen Stadt St. Georgen durchgeführt wird und einen umfangreichen Gesundheitscheck zur Feststellung eines Diabetes-Risikos beinhaltet. Ziel hierbei ist, die Bevölkerung für gesundheitliche Prävention zu sensibilisieren.

Durch die Zusammenarbeit von Ärzten der Albert-Schweitzer-Klinik Königsfeld, dem Klinikdirektor Prof. Dr. Stephan Jacob sowie den teilnehmenden Universitäten Freiburg, Marburg, Tübingen und Graz weitete sich die Gesundheitswoche 2004 zu einem größeren interdisziplinären Forschungsprojekt aus. Insgesamt nahmen fast 700 Personen am kostenlosen Gesundheitscheck teil.

Von allen Teilnehmern wurde zuvor ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme mit einem dafür erstellten Aufklärungsbogen eingeholt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer genehmigt.

Die Gerätevarianz und die Teststreifen-Chargenabhängigkeit wurden mit sechs verschiedenen Blutzuckermessgeräten und den zugehörigen Teststreifen bzw. Mikroküvetten bestimmt. Zusätzlich wurde für alle Messsysteme die Präzision in der Serie mit Vollblut-Proben in unterschiedlichen Messbereichen bestimmt.

Untersucht wurden der HemoCue Glucose 201+ Analyzer mit speziellen Mikroküvetten (HemoCue AB, Ängelholm, Schweden), Ascensia Contour mit Ascensia Microfill Sensoren (Bayer Vital GmbH, Deutschland), Ascensia Elite XL mit Ascensia Elite Sensoren (Bayer Vital GmbH, Deutschland), Accu-Chek Sensor mit Accu-Chek Sensor Comfort Teststreifen (Roche Diagnostics GmbH, Deutschland), MediSense Precision Xtra mit Precision Xtra Plus Blutzuckerteststreifen (Abbott Laboratories Deutschland) und OneTouch Ultra mit OneTouch Ultra Teststreifen (LifeScan, Deutschland).

Die Bestimmung der Präzision in der Serie erfolgte mit Vollblut-Proben in drei unterschiedlichen Blutzuckerkonzentrationen (ca. 40 mg/dl, ca. 100 mg/dl, ca. 300 mg/dl) mit einer Teststreifen- bzw. Mikroküvetten-Charge an einem Gerät

eines Typs. In jedem Bereich wurden 20 aufeinanderfolgende Messungen des Blutzuckers einer Probe durchgeführt.

Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurde jeweils eine Blutprobe mit einer Teststreifen- bzw. Küvetten-Charge gleichzeitig an zehn verschiedenen Geräten eines Typs gemessen. Pro Gerätetyp wurden mindestens 101 (101-187) Patientenproben verwendet.

Die Chargenabhängigkeit wurde durch Messung von jeweils einer Blutprobe mit drei verschiedenen Teststreifen- bzw. Küvetten-Chargen an einem Gerät eines Typs ermittelt. Pro Gerätetyp wurden mindestens 105 (105-148) Patientenproben verwendet.

## **2.2 Patientenproben**

Für alle Messungen wurden EDTA-Vollblut-Proben von Patienten verwendet, um die gleiche Qualität der Blutproben für jedes Gerät zu garantieren.

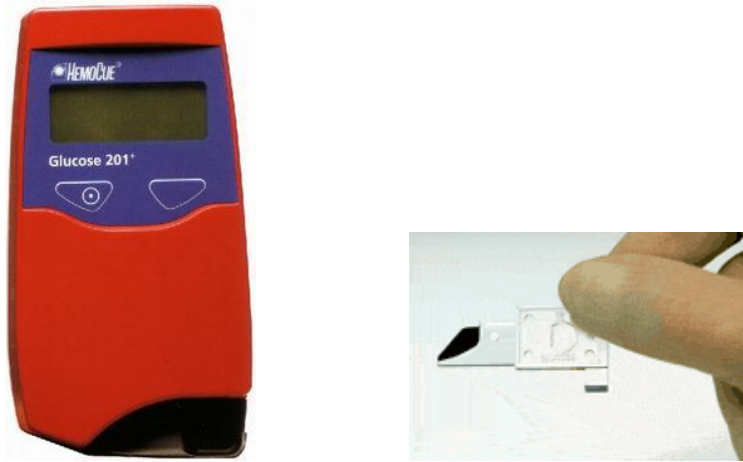
Vor jeder Messung wurde das Blut in den EDTA-Röhrchen durch mindestens zehnmaliges Hin- und Herschwenken gut durchmischt. Die Blutproben hatten zum Zeitpunkt der Messung Raumtemperatur.

Zum Befüllen der Küvette bzw. Teststreifen wurde mit einer Pipette ein Tropfen Blut auf eine hydrophobe Oberfläche (Plastikfolie) gegeben. Die Küvette bzw. der Teststreifen wurde in einem Zug befüllt.

Zusammengehörige Vergleichsmessungen wurden gleichzeitig bzw. Serienmessungen innerhalb weniger Minuten durchgeführt.

## 2.3 Analysegeräte

### 2.3.1 HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB



**Abb. 2-1: HemoCue® Glucose 201+ Blutglucoseanalyzer und HemoCue® Glucose 201+ Microcuvette** [HemoCue® Glucose 201+ Bedienungsanleitung HemoCue AB, Ängelholm, Sweden; [HemoCue® Glucose 201+ Laborqualität in Taschenformat HemoCue AB, Ängelholm, Sweden]

Der HemoCue® Glucose 201+ Blutglucoseanalyzer ist ein Photometer mit speziellen Mikroküvetten zur patientennahen Glukose-Bestimmung im Vollblut. Es kann kapilläres, venöses oder arterielles Vollblut verwendet werden.

Die HemoCue® Glucose 201 Microcuvette besteht aus Polystyrol-Kunststoff. Es handelt sich um eine optische Messküvette von geringem, aber präzisiertem Volumen von 5 µl und einem kurzen Lichtweg. Der Hohlraum der Küvette enthält an seinen Innenwänden Reagenzien in gefriergetrockneter Form. Die Blutprobe wird per Kapillarkräfte in den Hohlraum eingesaugt und spontan mit den Reagenzien vermischt. Die Küvette wird dann in den Analyzer eingelegt, in dem die Transmission gemessen und die Absorption und der Glukosewert errechnet werden. Ein Verdünnen der Probe ist nicht notwendig.

Die HemoCue® Glucose 201 Microcuvettes sind einzeln verpackt oder in Dosen mit jeweils 25 Küvetten erhältlich. In dieser Untersuchung wurden ausschließliche Dosenküvetten verwendet. Im Gegensatz zu den Teststreifen der anderen hier untersuchten Blutzuckermessgeräte müssen die HemoCue® Glucose 201

Microcuvettes im Kühlschrank bei 2-8 °C oder im Tiefkühlschrank bei -18 °C gelagert werden. Bevor sie für die Bestimmung benutzt werden können, müssen die Küvetten erst Raumtemperatur erreichen. Bei 2-8° Celsius sind die Küvetten 30 Tage haltbar, bei Raumtemperatur bis 3 Tage.

Der HemoCue® Glucose 201+ Blutglucoseanalyzer ist ab Werk gegen die enzymatische Glukose-Dehydrogenase-Methode mit hämolysierten und enteiweißten Vollblut kalibriert. Eine gesonderte Codierung für die jeweilige Küvetten-Charge ist nicht notwendig. Die Betriebstemperatur sollte Raumtemperatur (18-30°C) betragen.

[HemoCue® Glucose 201 Microcuvettes Packungsbeilage; HemoCue AB, Ängelholm, Sweden]

Zur Durchführung einer Analyse wird die Spitze der Mikroküvette in Kontakt mit einem Blutropfen gebracht. Durch Kapillarwirkung werden 5 µl in den Hohlraum aufgenommen, wo das Blut mit den chemischen Substanzen reagiert. Die Füllung sollte ohne Unterbrechung erfolgen und überschüssiges Blut sollte von der Küvette entfernt werden, Luftblasen sind zu vermeiden. Die Messung muss möglichst sofort, spätestens jedoch nach 40 Sekunden erfolgen. Die Küvette wird in den HemoCue® Glucose 201+ Analyzer eingelegt und die chemische Reaktion photometrisch unter Endpunkt Bedingungen gemessen. Der HemoCue® Glucose 201+ Analyzer misst bei zwei Wellenlängen (660 und 840 nm), um Trübungen auszugleichen. Die Ergebnisse werden nach 40-240 Sekunden abhängig von der Blutglukosekonzentration angezeigt. Der Messbereich liegt zwischen 0 – 400 mg/dL.

(Der chemische Endpunkt der Reaktion wird – abhängig von der Glukosekonzentration – bei Glukosewerten bis 140 mg/dL (7,7 mmol/L) in weniger als 90 Sekunden und bei Glukosewerten bis zu 400 mg/dL (22,2 mmol/L) in weniger als 240 Sekunden erreicht.)

Der HemoCue® Glucose 201+ Analyzer hat einen eingebauten elektronischen Selbsttest. Beim Anschalten wird automatisch die Leistung der optoelektronischen Einheit geprüft. Bleibt der Analyzer angeschaltet, so wird dieser Test alle zwei Stunden wiederholt.

Eine Qualitätskontrolle des HemoCue® Glucose 201+ Systems ist mit Kontrolllösungen drei verschiedener Glukosekonzentrationen durchzuführen. Das Gerät speichert bis zu 600 Testergebnisse mit Datum und Uhrzeit.

### **Reaktionsprinzip:**

Das chemische Prinzip besteht aus zwei Phasen, der Hämolyse und der Glukosereaktion. Die Hämolyse der Erythrozyten erfolgt durch Saponin. Bei der Glukosereaktion handelt es sich um eine **modifizierte Glukose-Dehydrogenase-Methode** (beschrieben von Banauch *et al.*), bei der Tetrazoliumsalz (eine chromogene Substanz) verwendet wird, um eine Bestimmung im sichtbaren Licht zu erreichen. Mittels Mutarotase wird  $\alpha$ -D-Glukose in  $\beta$ -D-Glukose umgewandelt. Glukose-Dehydrogenase wirkt als Katalysator bei der Oxidation von  $\beta$ -D-Glukose. Das dabei entstehende NADH, bildet in Gegenwart von Diaphorase mit MTT (ein Tetrazoliumsalz) ein farbiges Formazan. Formazan wird bei zwei Wellenlängen (660 und 840 nm) photometrisch bestimmt. Es ist proportional zu der Glukosekonzentration in der Probe.

### **Chemische Zusammensetzung:**

30% Saponin, 26% Polypropylenglycol, 3% Ammoniumchlorid, 1,5% Natriumfluorid, 7% Enzym-Mischung: Mutarotase, Glukose-Dehydrogenase und Diaphorase, 18% NAD (Nicotinamidadenindinucleotid), 15% MTT (Methylthiazolyldiphenyl Tetrazolium)

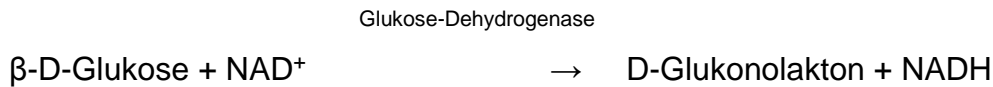
### **Chemische Reaktion:**

1.) Hämolyse der Erythrozyten durch Saponin

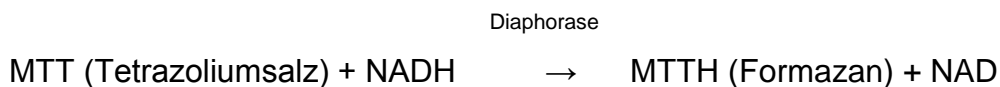
2.) Unter Mutarotase wird  $\alpha$ -D-Glukose zu  $\beta$ -D-Glukose umgewandelt.



3.) Katalysiert von Glukose-Dehydrogenase (GDH) reagiert  $\beta$ -D-Glukose mit Nikotin-Adenin-Dinucleotid (NAD) zu D-Glukonolacton und NADH.



4.) NADH reagiert mit MTT (3-(4',5'-dimethylthiazol-2-yl)-2,4-diphenyltetrazoliumbromid), einem chromogenen Tetrazoliumsalz, unter der katalytischen Einwirkung des Enzyms Diaphorase zu MTTH und NAD.



5.) Die Konzentration des MTTH, eines blau gefärbten Formazans, ist proportional zur Glukosekonzentration und wird bei Stillstand der Reaktion photometrisch bei zwei Wellenlängen (640 und 840 nm) gemessen.

[HemoCue® Glucose 201 Microcuvettes Packungsbeilage; HemoCue AB, Ängelholm, Sweden; HemoCue® Glucose 201+ Bedienungsanleitung HemoCue AB, Ängelholm, Sweden]

In der vorliegenden Untersuchung kamen folgende Geräte bzw. Küvettenchargen des HemoCue® Glucose 201+®-Blutzucker-Messsystems zum Einsatz:

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie:

<b>Geräte-Nr.:</b>	332140158
<b>Chargen-Nr.:</b>	REF 110707 LOT 3110102

Zur Bestimmung der Gerätevarianz:

<b>Chargen-Nr.:</b>	REF 110708	LOT 3120166
<b>Gerät 1-Nr.:</b>	313140195	
<b>Gerät 2-Nr.:</b>	313140002	
<b>Gerät 3-Nr.:</b>	332140158	
<b>Gerät 4-Nr.:</b>	345141147	
<b>Gerät 5-Nr.:</b>	347141232	
<b>Gerät 6-Nr.:</b>	349141237	
<b>Gerät 7-Nr.:</b>	349141181	
<b>Gerät 8-Nr.:</b>	349141151	
<b>Gerät 9-Nr.:</b>	349141155	
<b>Gerät 10-Nr.:</b>	352141104	

Zur Bestimmung der Chargenstabilität:

Geräte-Nr.:	313140195	
Charge 1-Nr.:	REF 110702	LOT 4010005
Charge 2-Nr.:	REF 110708	LOT 4010007
Charge 3-Nr.:	REF 110704	LOT 4010014

### 2.3.2 Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH



**Abb. 2-2: Ascensia® Contour™ Sensorgerät und Ascensia® Microfill™ Sensoren**  
[Ascensia® Contour™ Bedienungsanleitung; 2003 Bayer Corporation, USA]

Ascensia® Contour™ ist ein Sensorgerät zur Bestimmung der Glukosekonzentration aus kapillärem Vollblut. Zum System gehören die Ascensia® Microfill™ Sensoren.

Die Codierung des Ascensia® Contour™ erfolgt mit dem Einführen des Ascensia® Microfill™ Sensors automatisch.

Das Ascensia® Contour™ Sensorgerät ist vollblutkalibriert.

[\*Ascensia® Contour™ Bedienungsanleitung, S.22; 2003 Bayer Corporation, USA]

Zur Blutzuckermessung wird der Teststreifen bis zum Anschlag in das Gerät eingeführt. Das Messgerät führt einen kurzen Selbsttest durch und im Display erscheint die Aufforderung zur Messung des Blutzuckers. Der frisch gewonnene Blutropfen wird an die Messöffnung des Sensors gehalten und durch Kapillarwirkung in die Reaktionskammer des Sensors eingesogen. Das nötige Blutvolumen beträgt dabei nur 0,6 Mikroliter. Nach 15 Sekunden erscheint der Blutzuckerwert. Der Messbereich liegt zwischen 10 und 600 mg/dl.



Die Ascensia® Microfill™ Sensoren sind in Dosen verpackt und nach dem Öffnen 6 Monate haltbar. Die Lagerung soll bei Raumtemperatur bei 15-30 °Celsius erfolgen.

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Mess-Systems (Ascensia® Contour™ Messgerät, Ascensia® Microfill™ Sensoren) sowie zur internen Qualitätskontrolle steht die Ascensia® Microfill™ Kontrolllösung zur Verfügung. Das Gerät speichert automatisch die letzten 240 Blutzuckerwerte mit Datum und Uhrzeit.

[\*Ascensia® Contour™ Bedienungsanleitung; 2003 Bayer Corporation, USA]

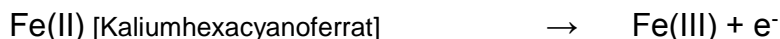
### **Reaktionsprinzip:**

Zur Glukosebestimmung mit dem Ascensia® Contour™ wird ein elektrischer Strom gemessen, der durch die Reaktion der Glukose mit den Reagenzien an der Elektrode des Sensors erzeugt wird. Die Glukose in der Blutprobe reagiert mit der **PQQ-Glukose-Dehydrogenase** (PQQ-GDH) und dem Kaliumferrocyanid. Der dabei entstehende Strom ist proportional zur Glukosekonzentration in der Blutprobe.

### **Chemische Zusammensetzung:**

6% PQQ-Glukose-Dehydrogenase; 55% Hexacyanoferrat (III); 39% nicht reagierende Stoffe

### **Chemische Reaktion:**



PQQ = Pyrroloquinolin-Quinon, ein B-Vitamin

[\*Ascensia® Microfill™ Sensoren Packungsbeilage; 2003 Bayer Corporation, USA]

In der vorliegenden Untersuchung kamen folgende Geräte bzw. Teststreifenchargen des Ascensia®-Blutzucker-Messsystems zum Einsatz:

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie:

<b>Geräte-Nr.:</b>	1476142	50341128
<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT 4BB3A01	

Zur Bestimmung der Gerätevarianz:

<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT 4BB3A01	
<b>Gerät 1-Nr.:</b>	1476142	50341128
<b>Gerät 2-Nr.:</b>	1197155	50341128
<b>Gerät 3-Nr.:</b>	1476155	50341128
<b>Gerät 4-Nr.:</b>	1476159	50341128
<b>Gerät 5-Nr.:</b>	1476152	50341128
<b>Gerät 6-Nr.:</b>	1476158	50341128
<b>Gerät 7-Nr.:</b>	1476160	50341128
<b>Gerät 8-Nr.:</b>	1477827	50341128
<b>Gerät 9-Nr.:</b>	1477823	50341128
<b>Gerät 10-Nr.:</b>	1171948	50341128

Zur Bestimmung der Chargenstabilität:

<b>Geräte-Nr.:</b>	1197155	50341128
<b>Charge 1-Nr.:</b>	LOT 4BB3A01	
<b>Charge 2-Nr.:</b>	LOT 4AB3A02	
<b>Charge 3-Nr.:</b>	LOT 4AB3A01	

### 2.3.3 Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH



**Abb. 2-3: Ascensia® Elite XL Sensorgerät und Ascensia® Elite Sensoren** [Ascensia® Elite XL Bedienungsanleitung; 1999,2002 Bayer Vital, USA]

Das Blutzuckermessverfahren des Ascensia® Elite XL Systems basiert auf der Elektroden-Sensortechnologie. Zum System gehören die Teststreifen Ascensia® Elite Sensoren.

Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt mittels des Ascensia® Elite Codesensors, welcher die Elektronik des Ascensia® Elite XL auf die jeweilige Messsensoren-Charge einstellt. Die Codierung erfolgt durch einfaches Einlegen des Codesensors, welcher im Anschluss wieder aus dem Gerät entfernt wird.

Das Ascensia® Elite XL System ist vollblutkalibriert.

[\*Ascensia® Elite XL Bedienungsanleitung, S.27; 1999,2002 Bayer Vital]

Zur Durchführung einer Blutzuckermessung wird ein Ascensia® Elite Sensor in das Gerät eingebracht, woraufhin sich das Gerät automatisch einschaltet. Die Messöffnung des Sensors wird an den gewonnenen Blutstropfen gehalten. Nach automatischem Ansaugen von 2 µl Blut ist der Sensor vollständig gefüllt und es ertönt ein Signalton. Nach 30 Sekunden erscheint das Ergebnis. Der Messbereich beträgt 20 – 600 mg/dl.

Die Ascensia® Elite Sensoren sind einzeln verpackt und sofort nach Öffnung der Folienverpackung zu verwenden. Die Lagerung soll bei Raumtemperatur von 15-30 °C erfolgen.

Die Funktionskontrolle des Mess-Systems sowie die interne Qualitätskontrolle kann entweder mit einem Ascensia® Elite Kontrollsensor oder mit der zeitlich begrenzt haltbaren Ascensia® Elite Kontrolllösung durchgeführt werden.

Das Messgerät speichert die letzten 120 Blutzuckerwerte mit Uhrzeit und Datum.

[\*Ascensia® Elite XL Bedienungsanleitung; 1999,2002 Bayer Vital]

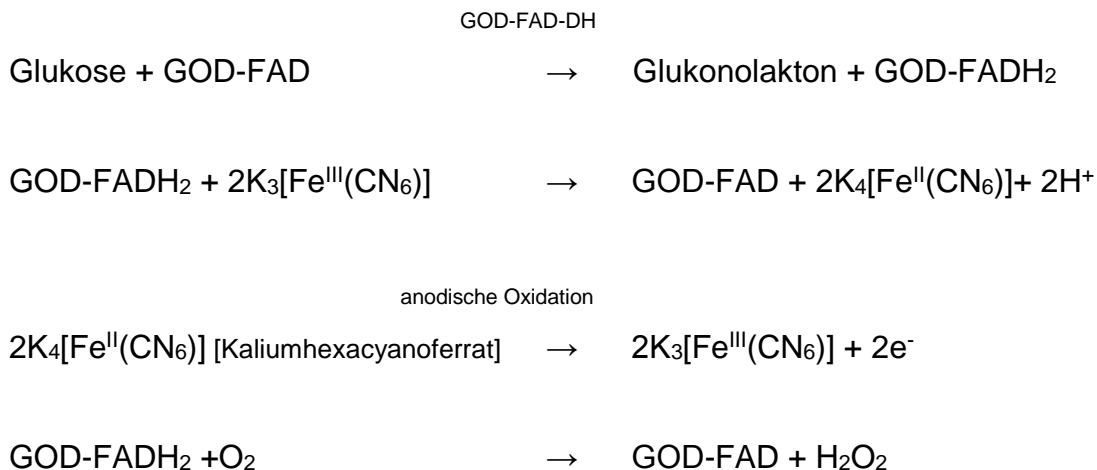
### **Reaktionsprinzip:**

Die Glukose der Vollblut-Probe reagiert mit der **Glukoseoxidase**. Dabei werden Elektronen generiert, die einen Strom produzieren, der proportional zur Glukose in der Probe ist. Das Ascensia® Elite XL System misst dieses elektrische Potential.

**Chemische Zusammensetzung:**

29,1 Gew. % Glukoseoxidase (Aspergillus niger, 20u/mg), 32,0 Gew. % Kaliumhexacyanoferrat (III), 38,9 Gew. % nicht-reaktive Bestandteile

[Ascensia® Elite Sensoren Packungsbeilage, 1999,2002 Bayer Vital, USA]

**Chemische Reaktion:**

GOD = Glukoseoxidase

FAD/FADH<sub>2</sub> = Flavin-Adenin-Dinukleotid, ein Coenzym

In der vorliegenden Untersuchung kamen folgende Geräte bzw. Teststreifenchargen des Ascensia® Elite-Blutzucker-Messsystems zum Einsatz:

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie:

<b>Geräte-Nr.:</b>	4054357	50340836
<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT A3B05TJ023	

Zur Bestimmung der Gerätevarianz:

<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT A3B05TJ023	
<b>Gerät 1-Nr.:</b>	4054357	50340836
<b>Gerät 2-Nr.:</b>	4054359	50340836
<b>Gerät 3-Nr.:</b>	4054285	50340836
<b>Gerät 4-Nr.:</b>	4054342	50340836
<b>Gerät 5-Nr.:</b>	4054338	50340836
<b>Gerät 6-Nr.:</b>	4054281	50340836
<b>Gerät 7-Nr.:</b>	4054287	50340836
<b>Gerät 8-Nr.:</b>	4054333	50340836
<b>Gerät 9-Nr.:</b>	4054286	50340836
<b>Gerät 10-Nr.:</b>	4054363	50340836

Zur Bestimmung der Chargenstabilität:

<b>Geräte-Nr.:</b>	4054357	50340836
<b>Charge 1-Nr.:</b>	LOT A3B05TJ023	
<b>Charge 2-Nr.:</b>	LOT A3K05EE103	
<b>Charge 3-Nr.:</b>	LOT A3H05BE083	

#### 2.3.4 Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH



**Abb. 2-4: Accu-Chek® Sensor Sensorgerät und Accu-Chek® Sensor Comfort Teststreifen**

[Accu-Chek® Sensor Gebrauchsanweisung, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Accu-Chek® Methoden zur Diabetes-Selbstkontrolle, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim]

Accu-Chek® Sensor ist ein Sensorgerät zur Bestimmung des Blutglukosegehaltes aus Vollblut (frisches Kapillarblut, Venenblut, arterielles oder neonatales Blut). Zu diesem Messgerät gehören die Accu-Chek® Sensor Comfort Teststreifen.

Jede Teststreifenpackung enthält zusätzlich einen Codierchip. Dieser muss nach Anbrechen einer neuen Teststreifenpackung an der Rückseite des Gerätes eingeführt werden. Der Codechip verbleibt solange im Messgerät bis die Teststreifenpackung aufgebraucht ist. Mit dem Chip stellt sich das Gerät auf die Teststreifen mit der entsprechenden Code-Nummer ein.

Der Accu-Chek® Sensor ist vollblutkalibriert.

Die Blutzuckerwertbestimmung mit dem Accu-Chek® Sensor erfolgt amperometrisch.

Der Teststreifen wird mit dem Applikationsfeld nach oben bis zum Anschlag eingeführt, woraufhin sich das Gerät automatisch einschaltet. Die im Display erscheinende Codenummer muss mit der benutzten Teststreifencharge

übereinstimmen. Der frisch gewonnene Blutstropfen wird seitlich an das gelbe Applikationsfeld gehalten. Ein Blutvolumen von 4 µl wird automatisch in den Streifen gezogen. Nach ca. 30 Sekunden erscheint der Blutzuckerwert. Der Messbereich beträgt 10 – 600 mg/dl.

Die Accu-Chek® Sensor Comfort Teststreifen sind in Dosen verpackt, welche nach Entnahme eines Teststreifens sofort wieder verschlossen werden müssen. Die Lagerung soll bei Raumtemperatur von 15-30 °Celsius erfolgen.

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Geräteelektronik stehen zwei Accu-Chek® Sensor Comfort-Kontrolllösungen (Control 1 und Control 2) zur Verfügung.

Das Messgerät ist in der Lage 480 Messergebnisse mit Uhrzeit und Datum zu speichern. [Accu-Chek® Sensor Gebrauchsanweisung, 2002, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim]

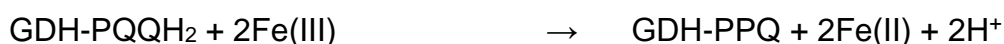
### **Reaktionsprinzip:**

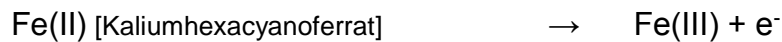
Die Bestimmung der Glukosekonzentration in der Probe erfolgt auf amperometrischem Weg: Glukose wird in der Reaktionszone des Teststreifens durch eine **Glukosedehydrogenase** zu Glukonolacton oxidiert, wobei Hexacyanoferrat (III) zu Hexacyanoferrat (II) reduziert wird. Das bei der Reaktion gebildete Hexacyanoferrat (II) wird an einer Palladium-Elektrode rückoxidiert. Der dabei freigesetzte Elektronenfluss ist zur Glukosekonzentration der Probe proportional und wird vom Accu-Chek Sensor Gerät gemessen.

### **Chemische Zusammensetzung:**

43,7% Kaliumhexacyanoferrat (III), 1,2% Glukose-Dehydrogenase [von A. calcoaceticus, eine Rekombinante von E.coli], 24,7% Puffer, 19,4% Stabilisatoren, 11,0% Nichtreaktive Substanzen [Accu-Chek® Sensor Comfort Packungsbeilage, 2002, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim]

### **Chemische Reaktion:**





PQQ = Pyrroloquinolin-Quinon, ein B-Vitamin

GDH = Glukose-Dehydrogenase

In der vorliegenden Untersuchung kamen folgende Geräte bzw. Teststreifenchargen des Accu-Chek® Sensor-Blutzucker-Messsystems zum Einsatz:

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie:

<b>Geräte-Nr.:</b>	8552606270 3330508001
<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT 446815

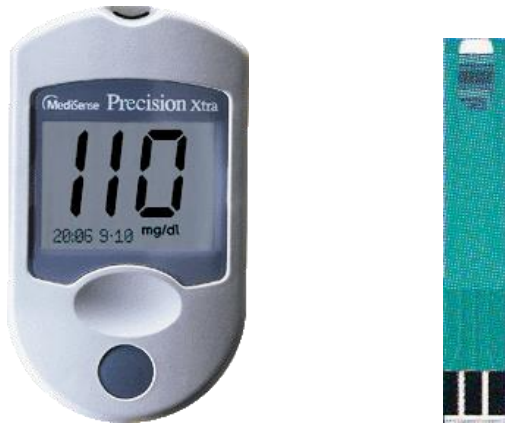
Zur Bestimmung der Gerätevarianz:

<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT 446800	
<b>Gerät 1-Nr.:</b>	8552606270	3330508001
<b>Gerät 2-Nr.:</b>	8552598685	3330508001
<b>Gerät 3-Nr.:</b>	8552570409	3330508001
<b>Gerät 4-Nr.:</b>	8552034033	3330508001
<b>Gerät 5-Nr.:</b>	8552584830	3330508001
<b>Gerät 6-Nr.:</b>	8552609592	3330508001
<b>Gerät 7-Nr.:</b>	8552010306	3330508001
<b>Gerät 8-Nr.:</b>	8552571580	3330508001
<b>Gerät 9-Nr.:</b>	8187521371	Typ 3040771
<b>Gerät 10-Nr.:</b>	8187498305	Typ 3040772

Zur Bestimmung der Chargenstabilität:

<b>Geräte-Nr.:</b>	8552606270 3330508001	
<b>Charge 1-Nr.:</b>	LOT 446800	
<b>Charge 2-Nr.:</b>	LOT 446815	
<b>Charge 3-Nr.:</b>	LOT 446790	

### 2.3.5 Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories



**Abb. 2-5: Precision Xtra™ Sensorgerät und MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen** [MediSense® Precision Xtra™ Kurzanleitung, ABBOTT MediSense Produkte, Wiesbaden]

Das Sensorgerät Precision Xtra™ der Firma Abbott MediSense® dient zur Bestimmung der Glukosekonzentration aus kapillärem Vollblut. Zu dem System gehören die MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen.

Für jede neue Teststreifenpackung muss der Precision Xtra™ Sensor neu kalibriert werden. Hierzu liegt jeder Packung MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen ein Kalibrierstreifen bei, welcher durch einmalige Einführung in das Gerät den Sensor codiert.

Das Sensorgerät Precision Xtra™ ist plasmakalibriert.

Für die Messung wird ein Teststreifen aus seiner Folienverpackung herausgeholt und in die Testöffnung des Sensorgerätes bis zum Anschlag eingeführt. Das Messgerät schaltet sich automatisch ein und im Display erscheint die Aufforderung Blut aufzutragen. Das Ende des Teststreifens wird in Kontakt mit einem Blutropfen gebracht. Durch Kapillarwirkung werden 2,5 Mikroliter automatisch eingesogen. Nach einem 20 Sekunden dauernden Countdown zeigt das Gerät das Ergebnis an. Der Messbereich erstreckt sich von 20 bis 600 mg/dl.



MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen sind einzeln verpackt und müssen unmittelbar nach Öffnung der Folienverpackung verwendet werden. Die Lagerung muss bei Temperaturen zwischen 4° und 30° Celsius erfolgen.

Eine einwandfreie Gerätefunktion kann mit zwei Kontrolllösungen der Firma MediSense® überprüft werden.

Das Gerät speichert automatisch die letzten 450 Messwerte.

[MediSense® Precision Xtra™ Plus Bedienungsanleitung, ABBOTT, MediSense Produkte, Wiesbaden]

### **Reaktionsprinzip:**

Der Teststreifen arbeitet mit einem Enzymsystem aus **Glukosedehydrogenase** und Nicotinamid Adenin Dinucleotid (NAD), das hochspezifisch auf Glukose reagiert und Interferenzen mit anderen Substanzen wie beispielsweise Galactose, Maltose, Ascorbinsäure oder Paracetamol reduziert. Der elektrische Strom, der durch die Reaktion der Blutglukose mit den Chemikalien auf der Elektrode erzeugt wird, wird gemessen und das Ergebnis vom Precision Xtra™-Sensor angezeigt. Die Stromstärke ist proportional zur Glukosemenge in der Probe.

### **Chemische Zusammensetzung:**

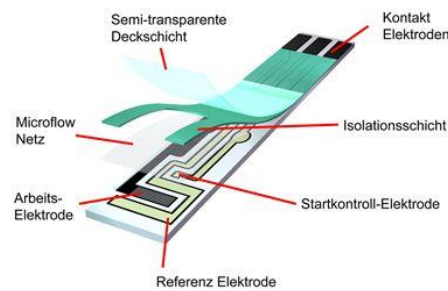
≥ 0,05 U Glukose-Dehydrogenase (Mikrobiell), ≥ 7,2 µg NAD + (als Natriumsalz),  
≥ 0,4 µg Phenanthrolinchinon, ≥ 16,0 µg Nichtreaktive Substanzen.

[MediSense® Precision Xtra™ Plus Packungsbeilage, 2001 ABBOTT GmbH, Wiesbaden]

### **Chemische Reaktion:**



## Elektrodenschema:



**Abb. 2-6: Elektrodenschema der MediSense® Precision Xtra™ Plus Blutzuckerteststreifen**

[MediSense® Precision Xtra™ Kurzanleitung, ABBOTT MediSense Produkte, Wiesbaden]

In der vorliegenden Untersuchung kamen folgende Geräte bzw. Teststreifenchargen des MediSense® Precision Xtra™-Blutzucker-Messsystems zum Einsatz:

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie:

<b>Geräte-Nr.:</b>	QA2136-1665	PIN 120-503-14
<b>Chargen-Nr.:</b>	REF 99068-15	LOT 52204

Zur Bestimmung der Gerätevarianz:

<b>Chargen-Nr.:</b>	REF 98818-18	LOT 51964
<b>Gerät 1-Nr.:</b>	QA0901-2381	PIN 120-503-11
<b>Gerät 2-Nr.:</b>	QA2262-1302	PIN 120-503-12
<b>Gerät 3-Nr.:</b>	QA0901-2179	PIN 120-503-13
<b>Gerät 4-Nr.:</b>	QA2136-1665	PIN 120-503-14
<b>Gerät 5-Nr.:</b>	QA0901-4267	PIN 120-503-15
<b>Gerät 6-Nr.:</b>	QA2206-3127	PIN 120-503-16
<b>Gerät 7-Nr.:</b>	QA0901-4424	PIN 120-503-17
<b>Gerät 8-Nr.:</b>	QA2206-3539	PIN 120-503-18
<b>Gerät 9-Nr.:</b>	QA0901-4540	PIN 120-503-19
<b>Gerät 10-Nr.:</b>	QA2136-3109	PIN 120-503-20

Zur Bestimmung der Chargenstabilität:

<b>Geräte-Nr.:</b>	QA2136-1665	PIN 120-503-14
<b>Charge 1-Nr.:</b>	REF 98818-18	LOT 51964
<b>Charge 2-Nr.:</b>	REF 99068-15	LOT 52507
<b>Charge 3-Nr.:</b>	REF 99068-15	LOT 52204

### 2.3.6 OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan



**Abb. 2-7: OneTouch® Ultra™ Sensorgerät und OneTouch® Ultra™ Teststreifen** [OneTouch® Ultra™ - Benutzerhandbuch, 2002, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd]

Das OneTouch® Ultra™ Blutzuckerüberwachungssystem basiert auf der Elektroden-Sensortechnologie. Probenmaterial ist kapilläres Vollblut. Zum System gehören OneTouch® Ultra™ Teststreifen.

Beim Einschalten des Gerätes führt das System mehrere Selbsttests durch, bei denen die ordnungsgemäße Funktion überprüft wird. Vor Messbeginn wird das Gerät mittels Codenummern für die OneTouch® Ultra™ Teststreifen kalibriert. Dazu wird die Codierungstaste (C-Taste) auf der Vorderseite des Gerätes so oft gedrückt, bis das Messgerät die Codenummer anzeigt, die mit derjenigen der Teststreifenpackung übereinstimmt.

Das OneTouch® Ultra™ Messgerät ist plasmakalibriert.

[OneTouch® Ultra™ - Benutzerhandbuch, 2002, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, S. 56]

Zur Blutzuckermessung wird der Teststreifen in das Gerät eingeführt, woraufhin sich das Gerät automatisch einschaltet. Danach hält man den frisch gewonnen Blutstropfen an die obere Kante des Teststreifens, wodurch das Bestätigungsfenster per Kapillarsaugkräfte selbständig gefüllt wird. Das Probevolumen beträgt nur 1 µl. Schon nach 5 Sekunden Messzeit erscheint der

Blutzuckerwert auf dem Display. Der Messbereich liegt zwischen 20 und 600 mg/dl.

Die OneTouch® Ultra™ Teststreifen sind in kleinen Dosen verpackt, welche nach Entnahme eines Teststreifens sofort wieder verschlossen werden müssen. Die maximale Lagerungstemperatur darf 30° Celsius betragen.

Die Funktionskontrolle kann mit der OneTouch® Ultra™ Kontrolllösung durchgeführt werden.

Das Messgerät speichert die letzten 150 Blutzuckerwerte.

[OneTouch® Ultra™ - Benutzerhandbuch, 2002, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd]

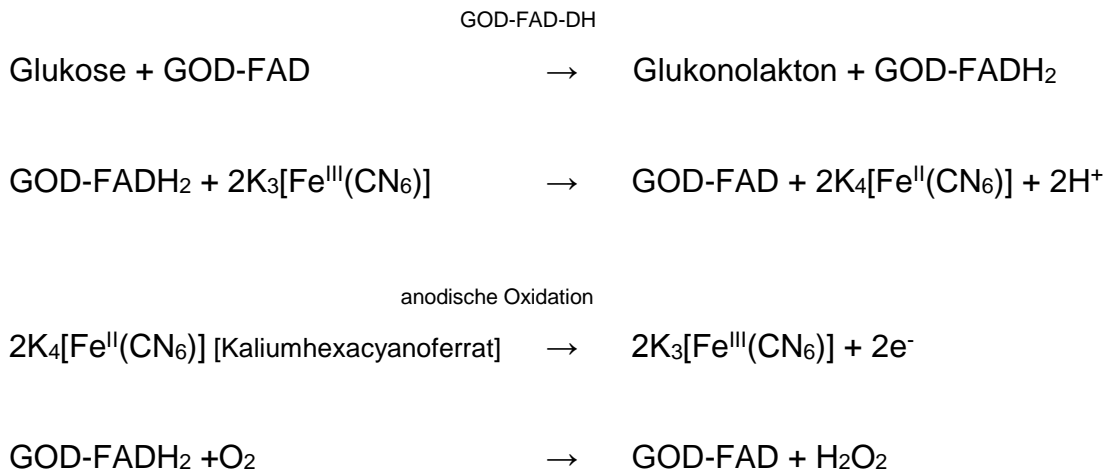
### **Reaktionsprinzip:**

Das OneTouch® Ultra™ System arbeitet nach dem elektrochemischen (amperometrischen) Prinzip. Bei dieser „Sensor“-Technik findet das Verfahren der **Glukoseoxidase-Reaktion** Anwendung. Glukose wird durch die Glukoseoxidase oxidiert. Die dabei freigesetzten Elektronen werden über ein Redox-Mediatorsystem (FAD, Eisen II/Eisen III Komplex) an Elektroden auf dem Teststreifen abgegeben. Der während der Reaktion entstehende elektrische Strom wird vom Prozessor des Gerätes gemessen und ist proportional der Glukosekonzentration der aufgetragenen Probe. Aus Sicherheitsgründen sind wegen der nur gering erforderlichen Blutmenge von 1 µl und der kurzen Messzeit von nur 5 Sekunden auf dem Teststreifen zwei Testfelder hintereinander angebracht, auf denen die Blutprobe unabhängig voneinander analysiert wird. Im Prozessor des Gerätes werden dann die Ergebnisse der geteilten Blutprobe verglichen und bei Übereinstimmung von  $\leq 10\%$  zur Anzeige und Speicherung freigegeben.

### **Chemische Zusammensetzung:**

$\geq 0,8$  I.E. Glukoseoxidase (aus *Aspergillus niger*),  $\geq 0,5$  mg sonstige Bestandteile (Mediator, Puffer) [OneTouch® Ultra™ Teststreifen Packungsbeilage, 2000, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd]

**Chemische Reaktion:**



GOD = Glukoseoxidase

FAD/FADH<sub>2</sub> = Flavin-Adenin-Dinukleotid, ein Coenzym

[Lifescan – Blutzucker-Selbstkontrolle, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd]

In der vorliegenden Untersuchung kamen folgende Geräte bzw. Teststreifenchargen des OneTouch® Ultra™ -Blutzucker-Messsystems zum Einsatz:

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie:

<b>Geräte-Nr.:</b>	SN:RVV 83CEQT
<b>Chargen-Nr.:</b>	2510056

Zur Bestimmung der Gerätevarianz:

<b>Chargen-Nr.:</b>	LOT 2508930
<b>Gerät 1-Nr.:</b>	SN:RVV 83CEQT
<b>Gerät 2-Nr.:</b>	SN:RVV 83BBQT
<b>Gerät 3-Nr.:</b>	SN:RVV 83D8QT
<b>Gerät 4-Nr.:</b>	SN:RVV 83E3QT
<b>Gerät 5-Nr.:</b>	SN:RVV 83B6QT
<b>Gerät 6-Nr.:</b>	SN:RVV 83A5QT
<b>Gerät 7-Nr.:</b>	SN:RVV 83A0QT
<b>Gerät 8-Nr.:</b>	SN:RVV 83B0QT
<b>Gerät 9-Nr.:</b>	SN:RVV 83C1QT
<b>Gerät 10-Nr.:</b>	SN:RVV 83BFQT

Zur Bestimmung der Chargenstabilität:

<b>Geräte-Nr.:</b>	SN:RVV 83CEQT
<b>Charge 1-Nr.:</b>	LOT 2508930
<b>Charge 2-Nr.:</b>	LOT 2508080
<b>Charge 3-Nr.:</b>	LOT 2508082

### 2.3.7 Vergleichende Übersicht der Messgeräte

Die Tabelle 2-1 zeigt die oben aufgeführten Eigenschaften der einzelnen Messgeräte in einem tabellarischen Vergleich.

## 2.4 Statistische Auswertung

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg erfolgte eine EDV-gestützte Auswertung.

Die verwendete Software basierte auf Microsoft Windows 8.1 Version 2013. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung (SD) und relativer Standardabweichung bzw. Variationskoeffizient (VK) zu allen Messreihen. Bei der Bestimmung von Gerätevarianz und Chargenstabilität wurden zusätzlich mittlere, mediane, minimale und maximale relative Standardabweichungen für die jeweiligen Messbereiche angegeben. Hierzu wurde das Programm Microsoft Office Excel 2013 für Microsoft Windows 8.1 Version 2013 verwendet.







Zur Abschätzung des Gesamtfehlers, der sich aus den Einzelfehlern durch Geräte- und Chargenvariabilität ergibt, wurde folgende Näherungsformel aus dem Bereich der Fehlerfortpflanzung bzw. Fortpflanzung der Unsicherheiten (Gauß'sches Fehlerfortpflanzungsgesetz) angewendet:  $X^2 = (a)^2 + (b)^2$  [X = Gesamtfehler; a = Messfehler 1; b = Messfehler 2]. Zur Anwendung der Formel müssen folgende notwendige Voraussetzungen für die betrachteten Fehler erfüllt sein: 1. Unabhängigkeit der Fehler, 2. Varianzhomogenität und 3. hinreichende Linearität der Gesamtmessgröße bei Schwankungen der Einzelgrößen im Bereich ihrer Standardabweichungen [Bartsch HJ, 2014].

## **2.5 Literaturrecherche**

Es wurde eine Literaturrecherche mit der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) durchgeführt.

Als Suchbegriffe wurden definiert: Blood Glucose, Point of Care Testing Systems, Self-monitoring of Blood Glucose, Diagnosis of Diabetes mellitus.

Tabelle 2-1: Vergleichende Übersicht der Messgeräte

	<b>Hemocue Glucose 201+ mit HemoCue® Glucose 201 Microcuvettes</b>	<b>Bayer Ascensia Contour mit Ascensia® Microfill™ Sensoren</b>	<b>Bayer Ascensia Elite XL mit Ascensia® Elite Sensoren</b>	<b>Roche Accu- Chek Sensor mit Accu-Chek® Sensor Comfort Teststreifen</b>	<b>MediSense Precision Xtra mit MediSense® Precision Xtra™ Plus Teststreifen</b>	<b>Lifescan OneTouch Ultra mit OneTouch® Ultra™ Teststreifen</b>
						
<b>Messprinzip</b>	Photometer	Sensorgerät	Sensorgerät	Sensorgerät	Sensorgerät	Sensorgerät
<b>Bestimmungsmethode</b>	modif. Glukose-Dehydrogenase-Methode	Glukose-Dehydrogenase	Glukose-Oxidase	Glukose-Dehydrogenase	Glukose-Dehydrogenase	Glukose-Oxidase
<b>Probenmaterial</b>	kapilläres, venöses oder arterielles Blut	kapilläres Vollblut	kapilläres Vollblut	Vollblut (kapilläres, venöses, arterielles, neonatales Blut)	kapilläres Vollblut	kapilläres Vollblut
<b>Kalibrierung</b>	vollblutkalibriert	vollblutkalibriert	vollblutkalibriert	vollblutkalibriert	plasmakalibriert	plasmakalibriert
<b>Volumen [µl]</b>	5	0,6	2	4	2,5	1
<b>Messbereich [mg/dl]</b>	0-400	10-600	20-600	10-600	20-600	20-600
<b>Messzeit [sec]</b>	40-240	15	30	26-40	20	5
<b>Codierung</b>	keine	automatisch	per Codesensors	Code-Chip im Gerät	per Codesensors	via Knopfdruck
<b>Temperatur[°C]</b>	18-30 (T 2-8)	10-40 (T 15-30)	10-40 (T 15-30)	14-40 (T 15-30)	15-40 (T 4-30)	6-44 (T 10-30)
<b>Speicher</b>	600	240	120	480	450	150



### 3. Ergebnisse

Zur Ermittlung von erstens der Präzision in der Serie, zweitens der Gerätevarianz und drittens der Chargenstabilität wurden insgesamt mehr als 10.000 Einzelmessungen innerhalb eines großen Messbereichs (30-400 mg/dl) mit sechs verschiedenen gängigen in der Praxis verwendeten Blutzuckermesssystemen von fünf unterschiedlichen Herstellern durchgeführt.

#### 3.1 Bestimmung der Präzision in der Serie

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie wurden zuvor drei Messbereiche mit unterschiedlichen Blutzuckerkonzentrationen (ca. 40 mg/dl [1], ca. 100 mg/dl [2], ca. 300 mg/dl [3]) festgelegt. In jedem Bereich wurden zwanzig Messungen schnellstmöglich hintereinander durchgeführt. Für jeden der sechs Gerätetypen wurde die Präzision in der Serie derart bestimmt. Es wurden somit insgesamt 360 Messungen getätigt.

Als Maß für die Präzision erfolgte die Berechnung der Variationskoeffizienten. In den folgenden Tabellen sind -für jeden Gerätetyp getrennt- der minimale (Min) und maximale Wert (Max), der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) und der Variationskoeffizient (VK) der einzelnen Blutglukosekonzentrationen angegeben.

Tabelle 3-1 zeigt die Ergebnisse der Präzision in der Serie vom HemoCue Glucose 201+ Analyzer mit einem VK von 4,0% im hypoglykämischen Messbereich (MW=40,0), von 2,5% im mittleren (MW=109,6) und von 1,3% im hyperglykämischen Konzentrationsbereich (MW=323,4).

**Tabelle 3-1: Präzision in der Serie von HemoCue Glucose 201+ Analyzer**

Blutglukose Bereich	Anzahl der Messungen	Präzision in der Serie - HemoCue Glucose 201+ Analyzer				
		Min (mg/dl)	Max (mg/dl)	MW (mg/dl)	SD (mg/dl)	VK (%)
1	20	38	42	40,0	1,6	4,0
2	20	105	113	109,6	2,7	2,5
3	20	313	329	323,4	4,2	1,3

Tabelle 3-2 zeigt die Ergebnisse der Präzision in der Serie vom Ascensia Contour-Blutzuckermessgerät mit einem VK von 4,5% im hypoglykämischen Messbereich (MW=41,5), von 1,9% im mittleren (MW=109,5) und von 1,6% im hyperglykämischen Konzentrationsbereich (MW=320,2).

**Tabelle 3-2: Präzision in der Serie von Ascensia Contour**

Blutglukose Bereich	Anzahl der Messungen	Präzision in der Serie - Ascensia Contour				
		Min (mg/dl)	Max (mg/dl)	MW (mg/dl)	SD (mg/dl)	VK (%)
1	20	38	45	41,5	1,9	4,5
2	20	107	113	109,5	2,1	1,9
3	20	312	326	320,2	5,0	1,6

Tabelle 3-3 zeigt die Ergebnisse der Präzision in der Serie vom Ascensia Elite XL-Sensorgerät mit einem VK von 4,8% im hypoglykämischen Messbereich (MW=42,7), von 1,9% im mittleren (MW=100,9) und von 1,5% im hyperglykämischen Konzentrationsbereich (MW=319,3).

**Tabelle 3-3: Präzision in der Serie von Ascensia Elite XL**

Blutglukose Bereich	Anzahl der Messungen	Präzision in der Serie - Ascensia Elite XL				
		Min (mg/dl)	Max (mg/dl)	MW (mg/dl)	SD (mg/dl)	VK (%)
1	20	39	46	42,7	2,1	4,8
2	20	99	105	100,9	1,9	1,9
3	20	311	326	319,3	4,9	1,5

Tabelle 3-4 zeigt die Ergebnisse der Präzision in der Serie vom Accu-Chek Sensor-Gerät mit einem VK von 3,4% im hypoglykämischen Messbereich (MW=39,7), von 1,6% im mittleren (MW=109,7) und von 1,5% im hyperglykämischen Konzentrationsbereich (MW=319,3).

**Tabelle 3-4: Präzision in der Serie Accu-Chek Sensor**

Blutglukose Bereich	Anzahl der Messungen	Präzision in der Serie - Accu-Chek Sensor				
		Min (mg/dl)	Max (mg/dl)	MW (mg/dl)	SD (mg/dl)	VK (%)
1	20	38	42	39,7	1,4	3,4
2	20	106	113	109,7	2,1	1,9
3	20	312	327	319,3	4,9	1,5

Tabelle 3-5 zeigt die Ergebnisse der Präzision in der Serie vom Precision Xtra-Blutzuckermessgerät mit einem VK von 3,0% im hypoglykämischen Messbereich

(MW=37,9), von 1,6% im mittleren (MW=108,4) und von 1,4% im hyperglykämischen Konzentrationsbereich (MW=317,0).

**Tabelle 3-5: Präzision in der Serie von Precision Xtra**

Blutglukose Bereich	Anzahl der Messungen	Präzision in der Serie - Precision Xtra				
		Min (mg/dl)	Max (mg/dl)	MW (mg/dl)	SD (mg/dl)	VK (%)
1	20	36	40	37,9	1,1	3,0
2	20	106	113	108,4	1,8	1,6
3	20	311	322	317,0	4,5	1,4

Tabelle 3-6 zeigt die Ergebnisse der Präzision in der Serie vom OneTouch Ultra-Sensorgerät mit einem VK von 2,8% im hypoglykämischen Messbereich (MW=35,5), von 2,1% im mittleren (MW=109,6) und von 1,7% im hyperglykämischen Konzentrationsbereich (MW=319,8).

**Tabelle 3-6: Präzision in der Serie von OneTouch Ultra**

Blutglukose Bereich	Anzahl der Messungen	Präzision in der Serie - OneTouch Ultra				
		Min (mg/dl)	Max (mg/dl)	MW (mg/dl)	SD (mg/dl)	VK (%)
1	20	34	38	35,5	1,0	2,8
2	20	106	115	109,6	2,3	2,1
3	20	311	332	319,8	5,4	1,7

Die Variationskoeffizienten variierten über den gesamten Messbereich zwischen 1,3% und 4,8%, wobei bei allen Geräten im Glukosebereich ca. 40 mg/dl die höchsten Variationskoeffizienten (2,8-4,8%) und im Bereich ca. 300 mg/dl die niedrigsten Variationskoeffizienten (1,3-1,7%) zu verzeichnen waren. Für den mittleren Glukosebereich von 100 mg/dl lagen die VK zwischen 1,6-2,5%. Im hypoglykämischen Messbereich zeigte das OneTouch Ultra Blutzuckerüberwachungssystem mit einem VK von 2,8% die geringste relative Standardabweichung, im mittleren Messbereich das Sensorgerät Medisense Precision Xtra mit einem VK von 1,6% und im hohen Blutzuckermessbereich war der VK mit 1,3% bei Messung mit dem HemoCue Glucose 201+ Analyzer am kleinsten (vgl. Tabelle 3-7: Übersicht der Variationskoeffizienten der sechs Geräte in den drei Messbereichen).

**Tabelle 3-7: Übersicht der Variationskoeffizienten der sechs Geräte in den drei Messbereichen**

Messbereiche	Variationskoeffizienten (%)		
	1	2	3
<b>HemoCue Glucose 201+ Analyzer</b>	4,0	2,5	1,3
<b>Ascensia Contour</b>	4,5	1,9	1,6
<b>Ascensia Elite XL</b>	4,8	1,9	1,5
<b>Accu-Chek Sensor</b>	3,4	1,9	1,5
<b>Precision Xtra</b>	3,0	1,6	1,4
<b>OneTouch Ultra</b>	2,8	2,1	1,7

### 3.2 Bestimmung der Gerätevarianz

Zur Bestimmung der Gerätevarianz wurden Messungen im Blutglukosekonzentrationsbereich zwischen 30 und 400 mg/dl durchgeführt. Für jede Patientenprobe, die an den zehn Geräten einer Modellreihe gemessen wurde, wurden der Mittelwert und die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) berechnet. Für die sechs verschiedenen Blutzuckermessgeräte wurde die mittlere, mediane, minimale und die maximale relative Standardabweichung über den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) sowie getrennt für niedrige Blutzuckermesswerte (30-60 mg/dl) und für hohe Blutzuckermesswerte (60-400 mg/dl) bestimmt.

Bei Blutzuckerwerten von 30-400 mg/dl ergaben sich mittlere relative Standardabweichungen von 2,1% für Ascensia Elite XL, von 2,3% für OneTouch Ultra, von 2,8% für Precision Xtra, von 3,2% für HemoCue Glucose 201+ Analyzer, von 3,4% für Accu-Chek Sensor und von 3,7% für Ascensia Contour. Die maximalen relativen Standardabweichungen betrugen 5,5% für Ascensia Elite XL, 10,4% für Ascensia Contour, 10,9% für HemoCue Glucose 201+ Analyzer, 11,1% für OneTouch Ultra, 11,3% für Precision Xtra und 13,0% für Accu-Chek Sensor.

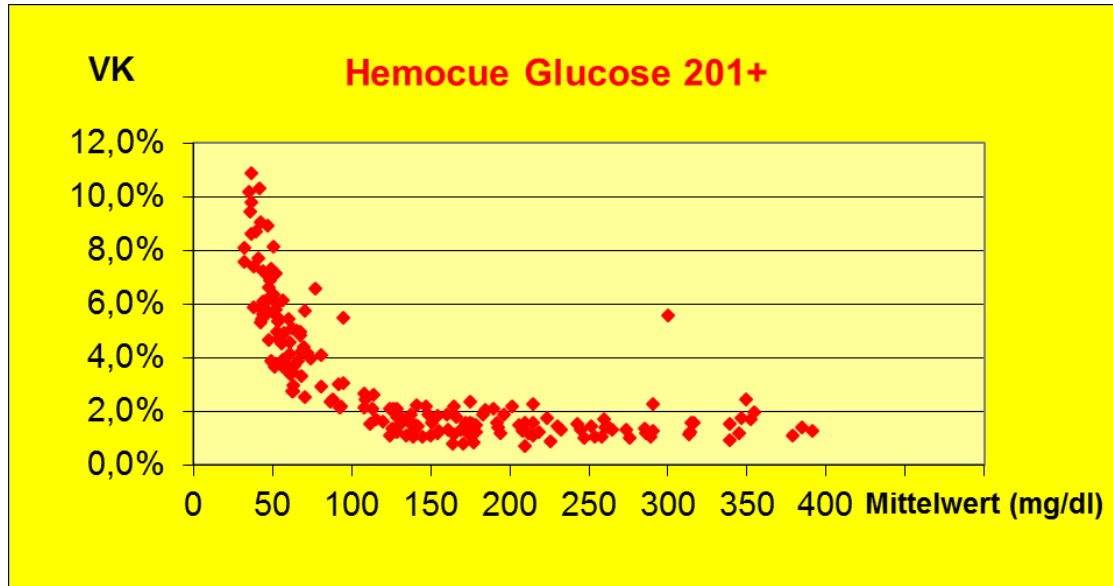
Im Blutzuckermessbereich zwischen 60 und 400 mg/dl zeigte Ascensia Elite XL mit einer mittleren relativen Standardabweichung von 1,9% die besten Ergebnisse, dicht gefolgt von HemoCue Glucose 201+ Analyzer (2,1%) und OneTouch Ultra (2,2%). Die anderen drei Blutzuckermessgeräte zeigten höhere mittlere relative Standardabweichungen, wobei Ascensia Contour mit 3,6% das Schlusslicht bildete.

Bei niedrigen Blutzuckerwerten (30-60 mg/dl) waren die mittleren Variationskoeffizienten von OneTouch Ultra und von Ascensia Elite XL 3,0%, von Precision Xtra 3,1%, von Ascensia Contour 3,9%, von Accu-Chek Sensor 4,7% und von HemoCue Glucose 201+ Analyzer 6,5%. Die maximalen relativen Standardabweichungen betrugen 4,9% für OneTouch Ultra, 5,5% für Ascensia Elite XL, 7,2% für Precision Xtra, 10,4% für Ascensia Contour, 10,9% für HemoCue Glucose 201+ Analyzer und 13,0% für Accu-Chek Sensor (vgl. Abb. 3-1 bis 3-6: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten und Tabellen 3-8 bis 3-13: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten).

### 3.2.1 Darstellung der Gerätevarianzen (n=10 Geräte)

Im Folgenden sind -für alle sechs Gerätetypen getrennt- die zur Bestimmung der Gerätevarianz (n=10 Geräte) ermittelten Variationskoeffizienten (VKs) für den gesamten Messbereich (30 bis 400 mg/dl) graphisch bzw. tabellarisch dargestellt.

#### 3.2.1.1 HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB



**Abb. 3-1: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=187 Messungen**

Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurden mit dem HemoCue Glucose 201+ Analyzer 187 Blutproben mit einer Küvetten-Charge jeweils an zehn Geräten gemessen.

Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich eine deutlich größere Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 6,5%, maximalen VK von 10,9% und minimalen VK von 3,7%. Im großen Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl erkennt man eine konstant viel geringere Streuung mit einem mittleren VK von 2,1% und maximalem VK von 6,6%. Der minimale VK beträgt nur 0,7%.

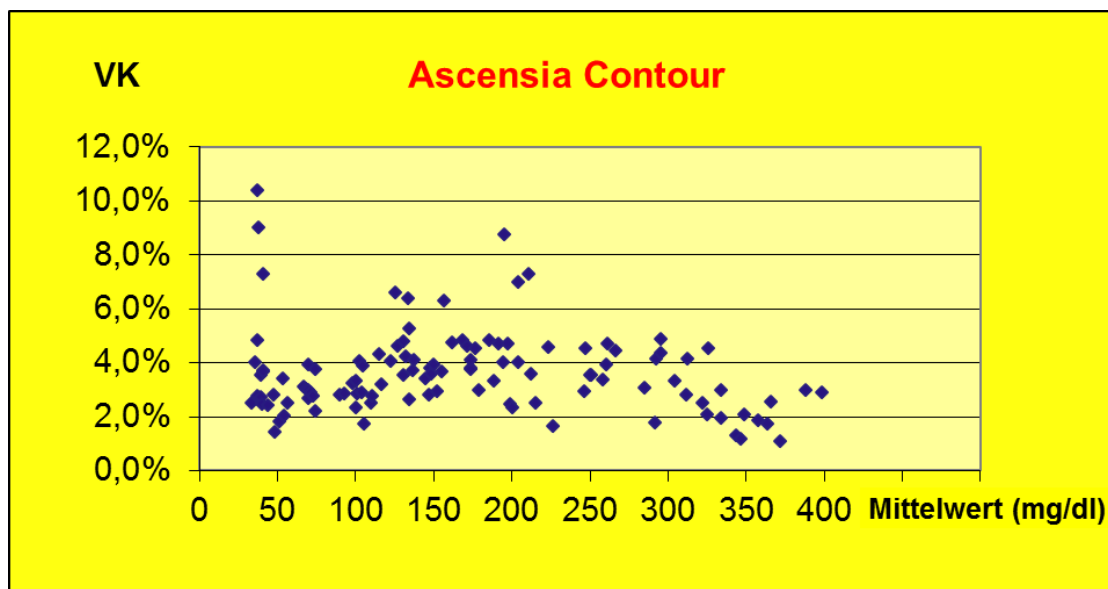
Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,2% für den HemoCue Glucose 201+ Analyzer (vgl. Abb. 3-1 und Tabelle 3-8).

**Tabelle 3-8: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale**

**Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB**

Relative Standardabweichungen (VKs) von HemoCue			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>6,5%</b>	<b>2,1%</b>	<b>3,2%</b>
Medianer VK	6,1%	1,6%	2,1%
Minimaler VK	3,7%	0,7%	0,7%
Maximaler VK	10,9%	6,6%	10,9%

### 3.2.1.2 Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH



**Abb. 3-2: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=114 Messungen**

Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurden mit dem Sensorgerät Ascensia Contour 114 Blutproben mit einer Teststreifen-Charge jeweils an zehn Geräten gemessen.

Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich eine ähnlich große Streuung der Messwerte (mittlerer VK=3,9%) wie im höheren Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl (mittlerer VK=3,6%). Der maximale VK von 10,4% wurde im hypoglykämischen Bereich errechnet, der minimale VK beträgt 1,1% für Werte zwischen 60 und 400 mg/dl.

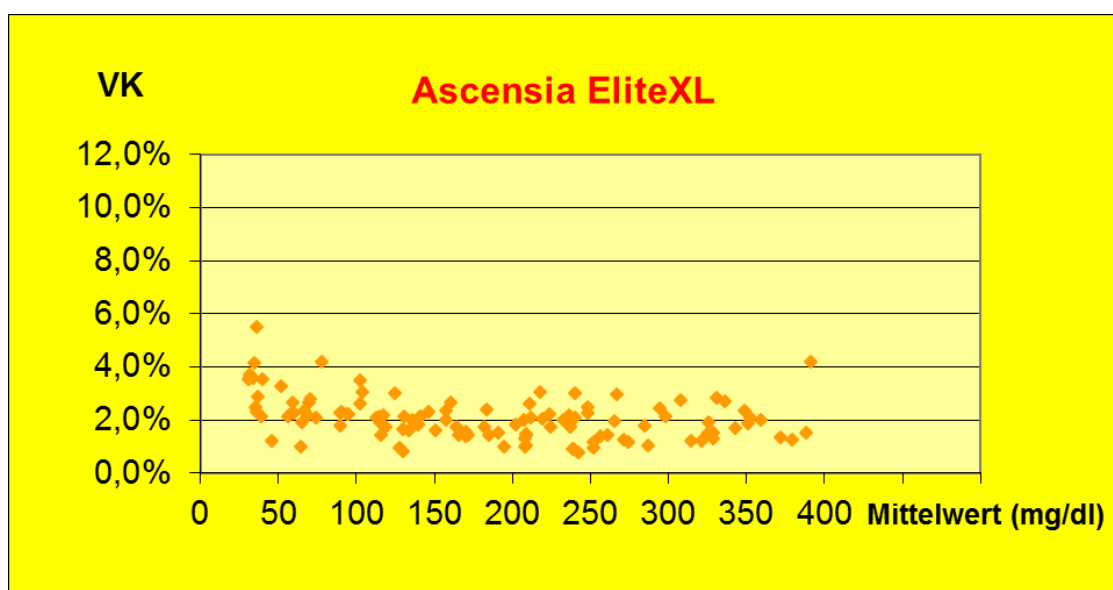
Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,7 % für das Sensorgerät Ascensia Contour (vgl. Abb. 3-2 und Tabelle 3-9).

**Tabelle 3-9: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale**

**Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Ascensia Contour			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>3,9%</b>	<b>3,6%</b>	<b>3,7%</b>
Medianer VK	2,8%	3,6%	3,4%
Minimaler VK	1,4%	1,1%	1,1%
Maximaler VK	10,4%	8,8%	10,4%

### 3.2.1.3 Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH



**Abb. 3-3: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=118 Messungen**

Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurden mit dem Sensorgerät Ascensia Elite XL 118 Blutproben mit einer Teststreifen-Charge jeweils an zehn Geräten gemessen.

Bei Messungen im hypoglykämischen Konzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich die größte (mittlerer VK=3,0%), aber im Vergleich zum Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl (mittlerer VK=1,9%), nur wenig größere Streuung der Messwerte. Der maximale VK betrug nur 5,5% und ergab sich für Werte im niedrigen Messbereich. Der minimale VK von 0,8% errechnete sich für Werte zwischen 60 und 400 mg/dl.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 2,1% für das Sensorgerät Ascensia Elite XL (vgl. Abb. 3-3 und Tabelle 3-10).

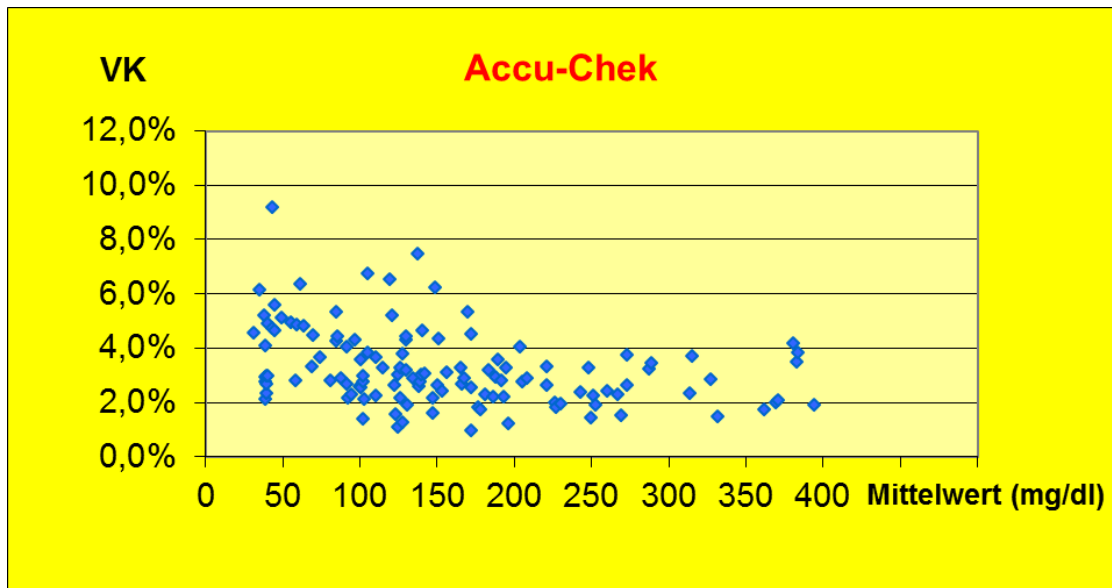
**Tabelle 3-10: Gerätevarianz –Mittlere, mediane, minimale, maximale**

**Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Ascensia EliteXL			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>3,0%</b>	<b>1,9%</b>	<b>2,1%</b>
Medianer VK	2,9%	1,9%	2,0%
Minimaler VK	1,2%	0,8%	0,8%
Maximaler VK	5,5%	4,2%	5,5%



### 3.2.1.4 Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH



**Abb. 3-4: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH, für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=125 Messungen**

Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurden mit dem Sensorgerät Accu-Chek Sensor 125 Blutproben mit einer Teststreifen-Charge jeweils an zehn Geräten gemessen.

Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich die größte Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 4,7%, maximalen VK von 13,0% und minimalen VK von 2,2%.

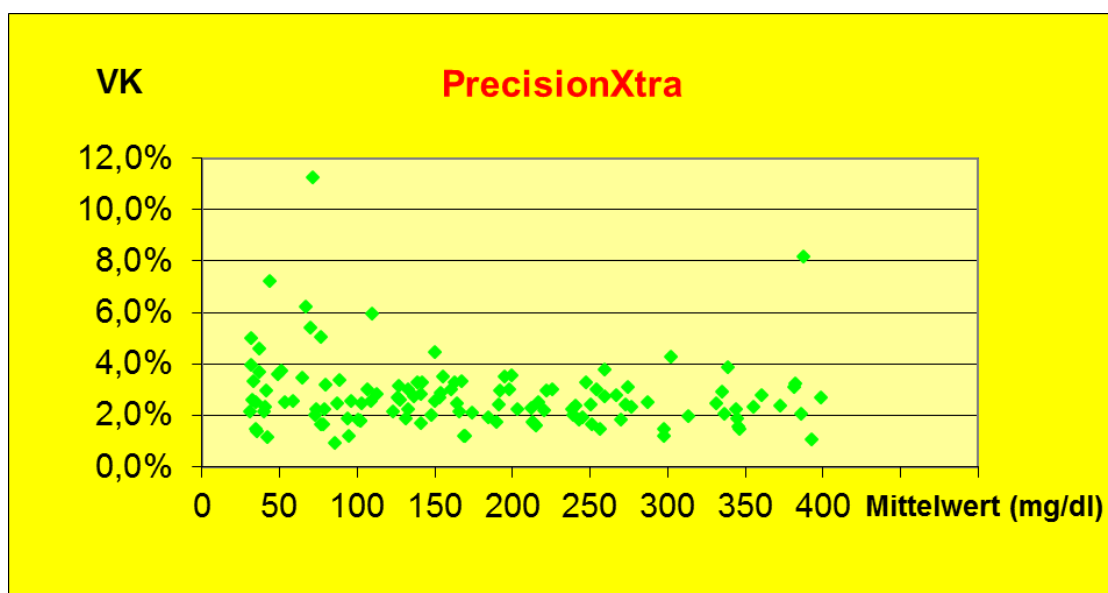
Im großen Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl erkennt man eine leicht geringere Streuung mit einem mittleren VK von 3,1% und maximalem VK von 7,5%. Der minimale VK beträgt nur 1,1%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,4% für das Sensorgerät Accu-Chek Sensor (vgl. Abb. 3-4 und Tabelle 3-11).

**Tabelle 3-11: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Accu Chek			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>4,7%</b>	<b>3,1%</b>	<b>3,4%</b>
Medianer VK	4,7%	2,9%	3,0%
Minimaler VK	2,2%	1,0%	1,0%
Maximaler VK	13,0%	7,5%	13,0%

### 3.2.1.5 Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories



**Abb. 3-5: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories, für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=125 Messungen**

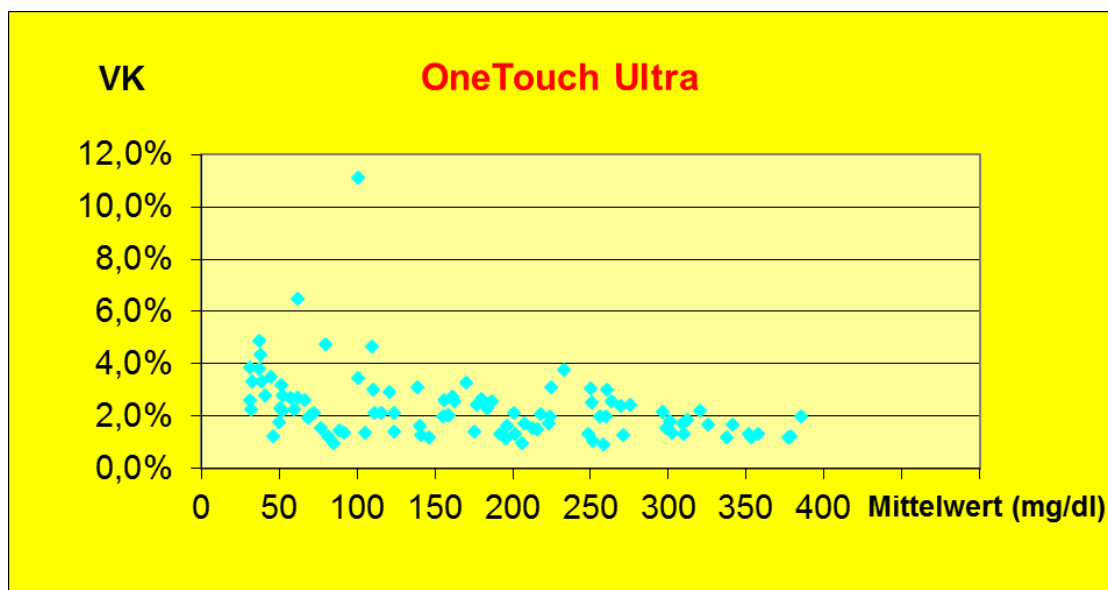
Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurden mit dem Sensorgerät Precision Xtra 125 Blutproben mit einer Teststreifen-Charge jeweils an zehn Geräten gemessen. Über den gesamten Glukosekonzentrationsbereich zeigt sich eine geringe Streuung der Messwerte mit ähnlichen mittleren relativen Standardabweichungen: mittlerer VK von 3,1% für Werte unter 60 mg/dl, mittlerer VK von 2,7% für Werte zwischen 60 und 400 mg/dl und mittlerer VK von 2,8% für den gesamten Messbereich. Der höchste Variationskoeffizient beträgt 11,3% und wurde im großen Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl errechnet. Im hypoglykämischen Konzentrationsbereich beträgt der maximale VK 7,2%. Der insgesamt niedrigste VK ist 0,9%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 2,8% für das Sensorgerät-Precision Xtra (vgl. Abb. 3-5 und Tabelle 3-12).

**Tabelle 3-12: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Precision Xtra			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>3,1%</b>	<b>2,7%</b>	<b>2,8%</b>
Medianer VK	2,6%	2,5%	2,5%
Minimaler VK	1,1%	0,9%	0,9%
Maximaler VK	7,2%	11,3%	11,3%

### 3.2.1.6 OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan



**Abb. 3-6: Gerätevarianz - Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan, für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=101 Messungen**

Zur Ermittlung der Gerätevarianz wurden mit dem Sensorgerät OneTouch Ultra 101 Blutproben mit einer Teststreifen-Charge jeweils an zehn Geräten gemessen.

Über den gesamten Glukosekonzentrationsbereich zeigt sich eine geringe Streuung der Messwerte mit ähnlichen mittleren relativen Standardabweichungen zwischen 2,2% (Messbereich 60-400 mg/dl) und 3,0 %

(Messbereich 30-60 mg/dl). Die maximale Messwertabweichung zeigte sich im Bereich zwischen 60 und 400 mg/dl mit einem VK von 11,1%.

Im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl ist der maximale VK 4,9%.

Der insgesamt niedrigste VK beträgt 0,9%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 2,3% für das Sensorgerät OneTouch Ultra (vgl. Abb. 3-6 und Tabelle 3-13).

**Tabelle 3-13: Gerätevarianz – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan**

Relative Standardabweichungen (VKs) von One Touch Ultra			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>3,0%</b>	<b>2,2%</b>	<b>2,3%</b>
Medianer VK	2,8%	2,0%	2,1%
Minimaler VK	1,2%	0,9%	0,9%
Maximaler VK	4,9%	11,1%	11,1%

### 3.3 Bestimmung der Chargenstabilität

Ergebnisse, die mit einem Blutglukosemessgerät erhoben werden, können in Abhängigkeit der verschiedenen verwendeten Teststreifen-Chargen variieren.

Zur Ermittlung dieser Chargenvariabilität wurden Messungen im Blutglukosekonzentrationsbereich zwischen 30 und 400 mg/dl durchgeführt.

Für jede Patientenprobe, die an einem Gerät mit drei verschiedenen Teststreifen-Chargen gemessen wurde, wurden der Mittelwert und die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) berechnet. Für die sechs verschiedenen Blutzuckermessgeräte wurde die mittlere, mediane, minimale und die maximale relative Standardabweichung über den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) sowie getrennt für niedrige Blutzuckermesswerte (30-60 mg/dl) und für hohe Blutzuckermesswerte (60-400 mg/dl) bestimmt.

Dabei ergaben sich bei Blutzuckerwerten von 30-400 mg/dl für die Chargenabhängigkeit mittlere relative Standardabweichungen von 1,8% für HemoCue Glucose 201+ Analyzer, von 3,0% für Accu-Chek Sensor, von 3,1% für Ascensia Elite XL, von 3,2% für Ascensia Contour, von 3,3% für OneTouch Ultra

und von 3,4% für Precision Xtra. Die maximalen relativen Standardabweichungen betrugen 7,8% für HemoCue Glucose 201+ Analyzer, 11,6% für Ascensia Elite XL, 11,8% für Ascensia Contour, 12,4% für Accu-Chek Sensor, 13,1% für OneTouch Ultra und 16,9% für Precision Xtra.

Im Blutzuckermessbereich zwischen 60 und 400 mg/dl zeigte HemoCue Glucose 201+ Analyzer mit einer mittleren relativen Standardabweichung von 1,3% die besten Ergebnisse, dicht gefolgt von Accu-Chek Sensor (2,7%), OneTouch Ultra (2,7%), Ascensia Elite XL (3,0%), Precision Xtra (3,1%) und Ascensia Contour (3,1%).

Im hypoglykämischen Messbereich (30-60 mg/dl) waren die mittleren Variationskoeffizienten von Ascensia Contour 3,5%, von HemoCue Glucose 201+ Analyzer 3,8%, von Ascensia Elite XL 4,0%, von Accu-Chek Sensor 4,0%, von Precision Xtra 5,0% und von OneTouch Ultra 8,3%. Die maximalen relativen Standardabweichungen betrugen 6,8% für Ascensia Contour, 7,8% für HemoCue Glucose 201+ Analyzer, 11,6% für Ascensia Elite XL, 12,4% für Accu-Chek Sensor, 13,1% für OneTouch Ultra und 16,9% für Precision Xtra (vgl. Abb. 3-7 bis 3-12: Chargenstabilität – Variationskoeffizienten und Tabellen 3-14 bis 3-19: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale relative Standardabweichungen).

#### **3.3.1 Darstellung der Chargenstabilität (n=3 Chargen)**

Im Folgenden sind -für alle sechs Gerätetypen getrennt- die zur Bestimmung der Chargenstabilität (n=3 Chargen) ermittelten Variationskoeffizienten (VKs) für den gesamten Messbereich (30 bis 400 mg/dl) graphisch bzw. tabellarisch dargestellt.

### 3.3.1.1 HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB

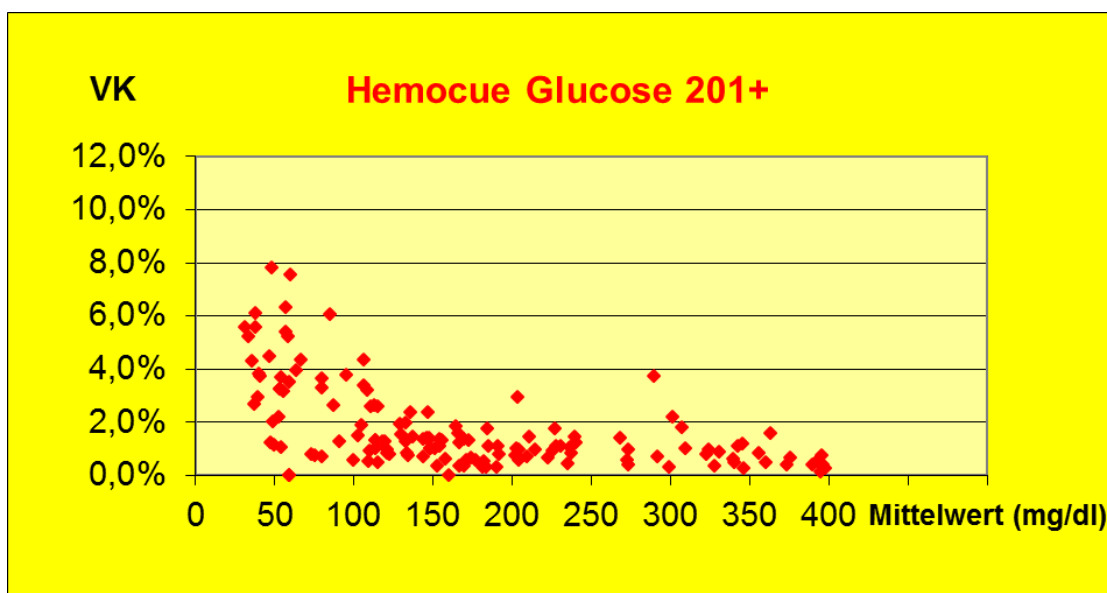


Abb. 3-7: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=148 Messungen

Zur Ermittlung der Chargenstabilität wurden mit dem HemoCue Glucose 201+ Analyzer 148 Blutproben jeweils mit drei verschiedenen Küvetten-Chargen an einem Gerät gemessen.

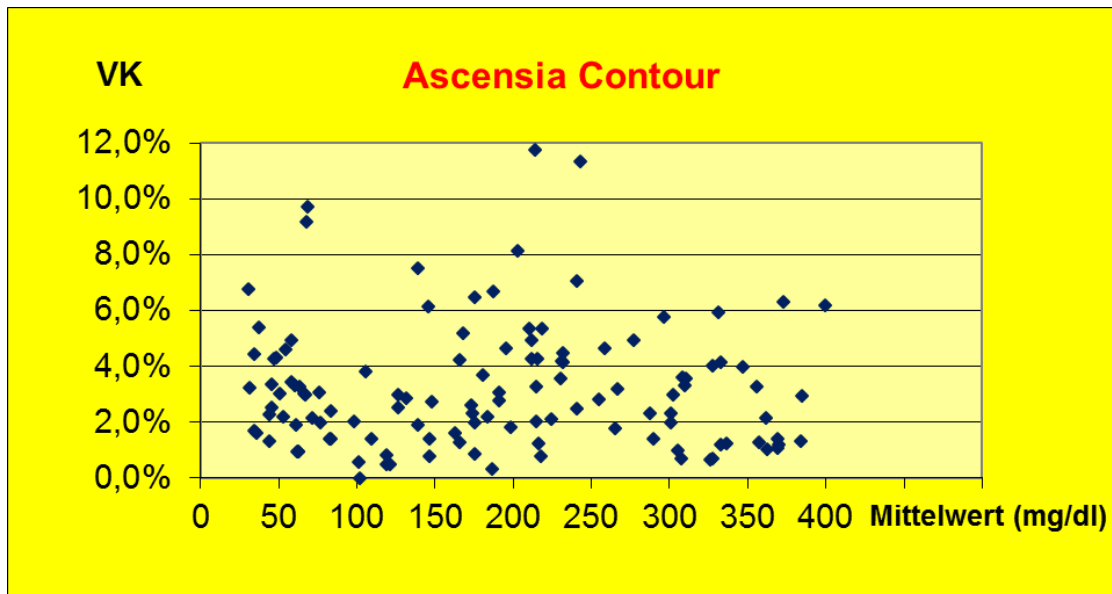
Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich eine deutlich größere Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 3,8%, maximalen VK von 7,8% und minimalen VK von 0,0%. Im großen Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl erkennt man eine konstant viel geringere Streuung mit einem mittleren VK von 1,3% und maximalem VK von 6,1%. Der minimale VK beträgt auch hier 0,0%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 1,8% für die Küvetten des HemoCue Glucose 201+ Analyzer (vgl. Abb. 3-7 und Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von HemoCue® Glucose 201+ der Firma Hemocue AB

Relative Standardabweichungen (VKs) von HemoCue			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>3,8%</b>	<b>1,3%</b>	<b>1,8%</b>
Medianer VK	3,7%	1,0%	1,2%
Minimaler VK	0,0%	0,0%	0,0%
Maximaler VK	7,8%	6,1%	7,8%

### 3.3.1.2 Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH



**Abb. 3-8: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=121 Messungen**

Zur Ermittlung der Chargenstabilität wurden mit dem Sensorgerät Ascensia Contour 121 Blutproben jeweils mit drei verschiedenen Teststreifen-Chargen an einem Gerät gemessen.

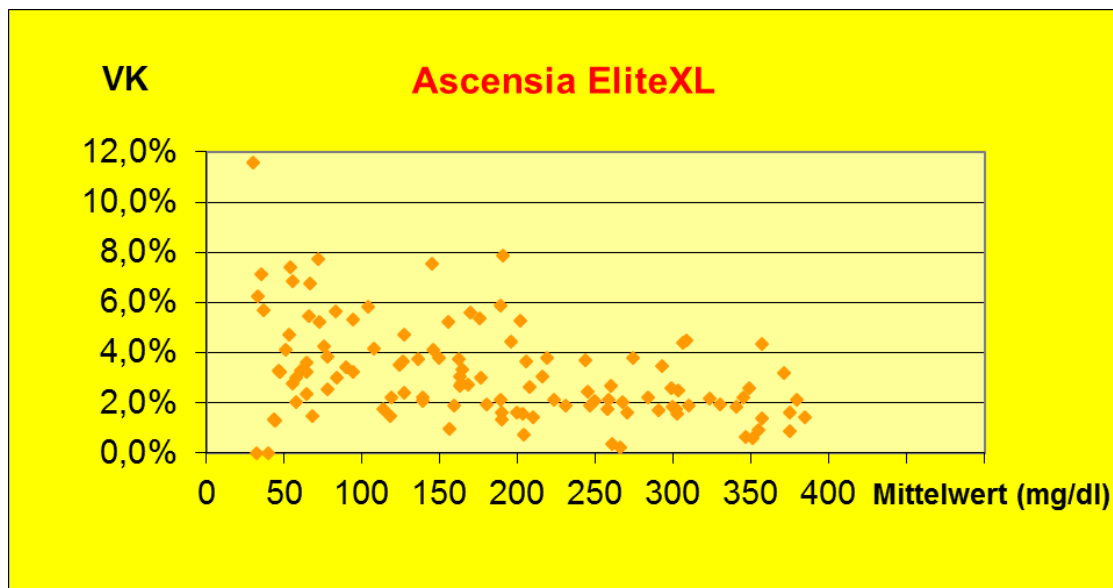
Über den gesamten Glukosekonzentrationsbereich zeigt sich eine relativ gleichmäßige Streuung der Messwerte mit ähnlichen mittleren relativen Standardabweichungen zwischen 3,1% (Messbereich 60-400 mg/dl) und 3,5 % (Messbereich 30-60 mg/dl). Der maximale Wert für den Variationskoeffizienten von 11,8% wurde im Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl errechnet. Der minimalste VK war 0,0%, d.h. in dem Fall waren die Werte einer Messreihe gleich.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,2% für die Teststreifen von Ascensia Contour (vgl. Abb. 3-8 und Tabelle 3-15).

**Tabelle 3-15: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Contour™ der Firma Bayer Vital GmbH**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Ascensia Contour			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>3,5%</b>	<b>3,1%</b>	<b>3,2%</b>
Medianer VK	3,4%	2,7%	2,8%
Minimaler VK	1,3%	0,0%	0,0%
Maximaler VK	6,8%	11,8%	11,8%

### 3.3.1.3 Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH



**Abb. 3-9: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=119 Messungen**

Zur Ermittlung der Chargenstabilität wurden mit dem Sensorgerät Ascensia Elite XL 119 Blutproben jeweils mit drei verschiedenen Teststreifen-Chargen an einem Gerät gemessen.

Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich die größte Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 4,0%, maximalen VK von 11,6% und minimalen VK von 0,0%.

Im Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl beträgt der durchschnittliche VK 3,0%, der maximale VK 7,9%. Der minimale VK beträgt auch hier 0,2 %.

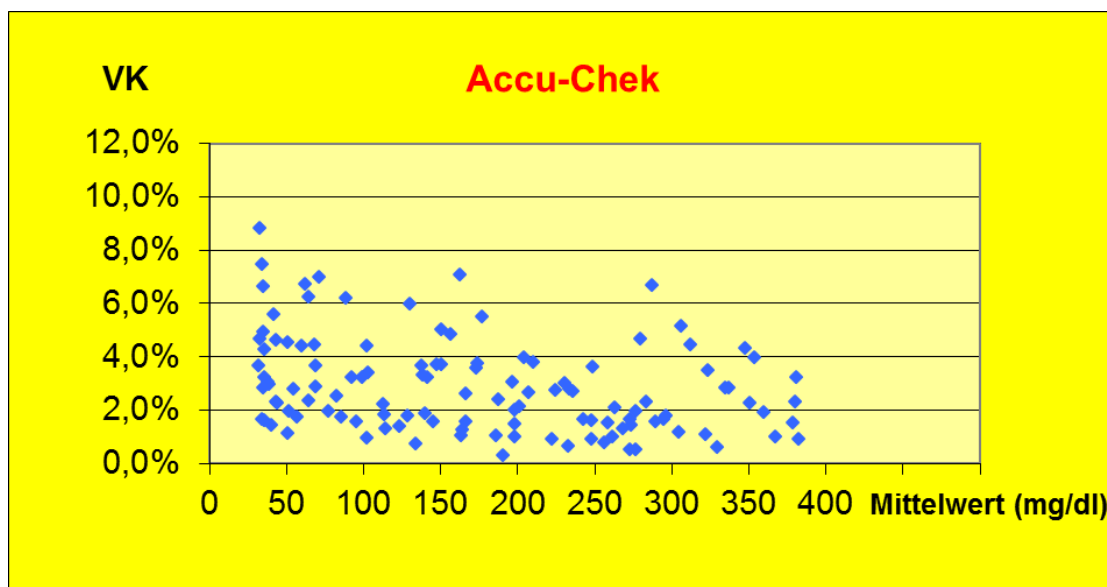
Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,1% für die Teststreifen von Ascensia Elite XL (vgl. Abb. 3-9 und Tabelle 3-16).



**Tabelle 3-16: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Ascensia® Elite XL der Firma Bayer Vital GmbH**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Ascensia EliteXL			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>4,0%</b>	<b>3,0%</b>	<b>3,1%</b>
Medianer VK	3,2%	2,6%	2,7%
Minimaler VK	0,0%	0,2%	0,0%
Maximaler VK	11,6%	7,9%	11,6%

### 3.3.1.4 Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH



**Abb. 3-10: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=120 Messungen**

Zur Ermittlung der Chargenstabilität wurden mit dem Sensorgerät Accu-Chek Sensor 120 Blutproben jeweils mit drei verschiedenen Teststreifen-Chargen an einem Gerät gemessen.

Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich die größte Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 4,0%, maximalen VK von 12,4% und minimalen VK von 1,2%.

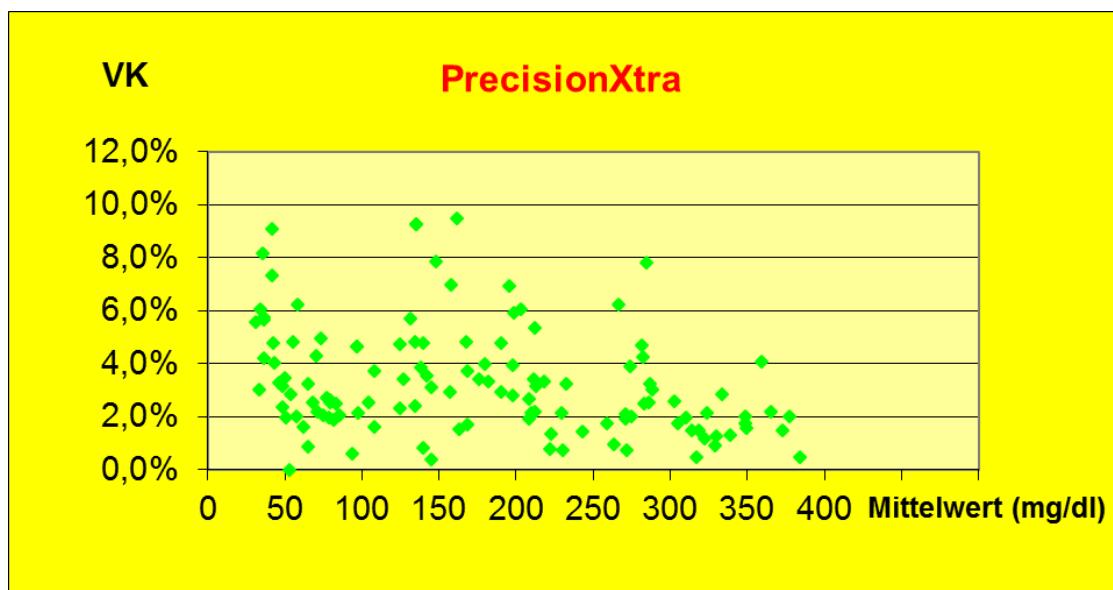
Im großen Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl erkennt man eine relativ gleichmäßige Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 2,7% und maximalen VK von 7,1%. Der minimale VK beträgt auch hier 0,3%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,0% für die Teststreifen von Accu-Chek Sensor (vgl. Abb. 3-10 und Tabelle 3-17).

**Tabelle 3-17: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Accu-Chek® Sensor der Firma Roche Diagnostics GmbH**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Accu Chek			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>4,0%</b>	<b>2,7%</b>	<b>3,0%</b>
Medianer VK	3,2%	2,3%	2,6%
Minimaler VK	1,2%	0,3%	0,3%
Maximaler VK	12,4%	7,1%	12,4%

### 3.3.1.5 Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories



**Abb. 3-11: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=125 Messungen**

Zur Ermittlung der Chargenstabilität wurden mit dem Sensorgerät Precision Xtra 125 Blutproben jeweils mit drei verschiedenen Teststreifen-Chargen an einem Gerät gemessen.

Bei Messungen im hypoglykämischen Konzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich die größte Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 5,0% und

einem maximalen VK von 16,9% (nicht graphisch abgebildet). Der minimale VK beträgt hier 0,0%.

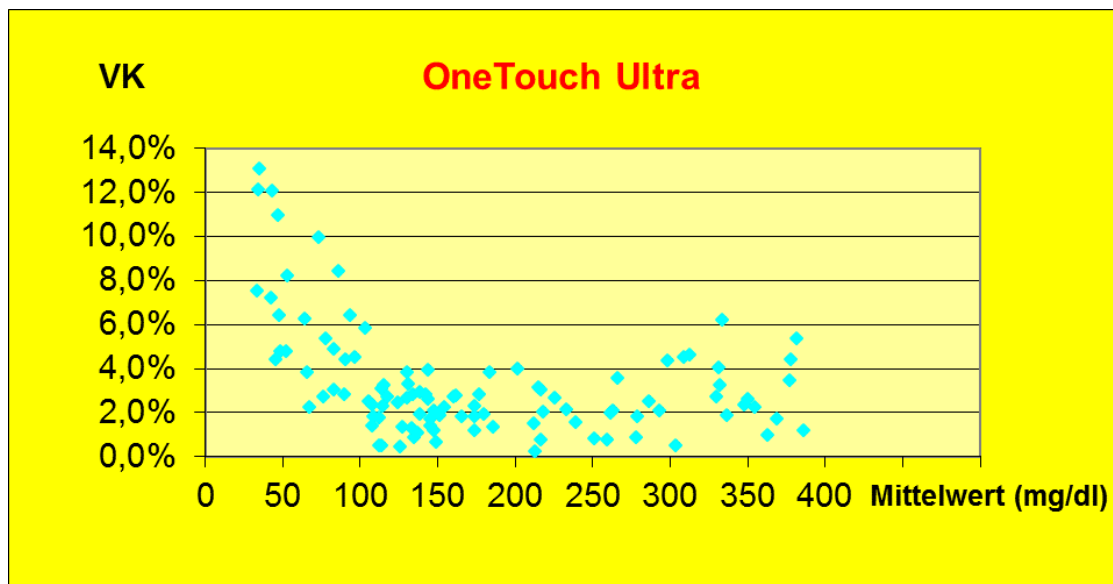
Im Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl beträgt der mittlere VK 3,1 %, der maximale VK von 9,5%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,4% für die Teststreifen von Precision Xtra (vgl. Abb. 3-11 und Tabelle 3-18).

**Tabelle 3-18: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von Precision Xtra™ der Firma MediSense®, Abbott Laboratories**

Relative Standardabweichungen (VKs) von Precision Xtra			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>5,0%</b>	<b>3,1%</b>	<b>3,4%</b>
Medianer VK	4,5%	2,5%	2,9%
Minimaler VK	0,0%	0,4%	0,0%
Maximaler VK	16,9%	9,5%	16,9%

### 3.3.1.6 OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan



**Abb. 3-12: Chargenstabilität - Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan für den Messbereich 30-400 mg/dl, n=105 Messungen**

Zur Ermittlung der Chargenstabilität wurden mit dem Sensorgerät OneTouch Ultra 105 Blutproben jeweils mit drei verschiedenen Teststreifen-Chargen an einem Gerät gemessen.

Bei Messungen im Glukosekonzentrationsbereich unter 60 mg/dl zeigte sich eine deutlich größere Streuung der Messwerte mit einem mittleren VK von 8,3%, maximalen VK von 13,1% und minimalen VK von 4,4%. Im Messbereich zwischen 60 und 400 mg/dl erkennt man eine vergleichsweise viel geringere gleichmäßige Streuung mit einem mittleren VK von 2,7%. Es zeigten sich nur vereinzelt größere Messabweichungen mit maximalem VK von 10,0%.

Für den gesamten Messbereich (30-400 mg/dl) ergibt sich eine mittlere relative Standardabweichung von 3,3% für die Teststreifen von OneTouch Ultra (vgl. Abb. 3-12 und Tabelle 3-19).

**Tabelle 3-19: Chargenstabilität – Mittlere, mediane, minimale, maximale Variationskoeffizienten (VKs) von OneTouch® Ultra™ der Firma LifeScan**

Relative Standardabweichungen (VKs) von One Touch Ultra			
Blutzuckermessbereiche	30 - 60 mg/dl	60 - 400 mg/dl	30 - 400 mg/dl
<b>Mittlerer VK</b>	<b>8,3%</b>	<b>2,7%</b>	<b>3,3%</b>
Medianer VK	7,6%	2,4%	2,7%
Minimaler VK	4,4%	0,3%	0,3%
Maximaler VK	13,1%	10,0%	13,1%

### 3.4 Bestimmung der Gesamtpräzision für die Gerätevarianz und die Chargenstabilität

Zur Bestimmung der Gesamtpräzision bzw. Abschätzung des Gesamtfehlers, der sich aus der Geräte- und Chargenvariabilität ergibt, wurde eine Näherungsformel aus dem Bereich der Fehlerfortpflanzung angewendet.

Bei der Bestimmung der Gesamt-Präzision für die Gerätevarianz und die Chargenabhängigkeit im Blutzuckermessbereich zwischen 30-400 mg/dl zeigte der HemoCue Glucose 201+ Analyzer mit einem Wert von 3,7% die besten Ergebnisse, gefolgt von Ascensia Elite XL (3,8%), OneTouch Ultra (4,1%), Precision Xtra (4,4%), Accu-Chek Sensor (4,5%) und Ascensia Contour (4,9%).

Für den hypoglykämischen Messbereich zwischen 30 und 60 mg/dl ergaben sich für die Gesamtpräzision die höchsten Werte zwischen 5,0% und 8,9%. Die besten Ergebnisse zeigten hier die zwei Blutzuckermessgeräte von Bayer mit 5,0% (Ascensia Elite XL) und 5,2% (Ascensia Contour).

Die Gesamt-Präzision im Blutzuckermessbereich zwischen 60 und 400 mg/dl, war zwischen 2,5% und 4,8% für alle Blutzuckermessgeräte, wobei der HemoCue Glucose 201+ Analyzer die beste totale Präzision von 2,5% zeigte.

Tabelle 3-20 gibt eine Übersicht über die mittleren relativen Standardabweichungen für Gerätevarianz und Chargenstabilität sowie die Gesamtpräzision der sechs untersuchten Blutzuckermessgeräte für die verschiedenen Messbereiche.

**Tabelle 3-20: Mittlere relative Standardabweichungen für Gerätevarianz und Chargenstabilität sowie Gesamtpräzision („Total“) für die verschiedenen Blutzuckerwert-Messbereiche**

		<b>Hemocue Glucose 201+</b>	<b>Bayer Ascensia Contour</b>	<b>Bayer Ascensia Elite XL</b>	<b>Roche Accu- Chek Sensor</b>	<b>MediSense Precision Xtra</b>	<b>Lifescan OneTouch Ultra</b>
30-60 [mg/dl]	<b>Gerätevarianz</b>	6,5%	3,9%	3,0%	4,7%	3,1%	3,0%
	<b>Chargenstab.</b>	3,8%	3,5%	4,0%	4,0%	5,0%	8,3%
	<b>Total</b>	<b>7,5%</b>	<b>5,2%</b>	<b>5,0%</b>	<b>6,2%</b>	<b>5,9%</b>	<b>8,9%</b>
60-400 [mg/dl]	<b>Gerätevarianz</b>	2,1%	3,6%	1,9%	3,1%	2,7%	2,2%
	<b>Chargenstab.</b>	1,3%	3,1%	3,0%	2,7%	3,1%	2,7%
	<b>Total</b>	<b>2,5%</b>	<b>4,8%</b>	<b>3,6%</b>	<b>4,1%</b>	<b>4,1%</b>	<b>3,5%</b>
30-400 [mg/dl]	<b>Gerätevarianz</b>	3,2%	3,7%	2,1%	3,4%	2,8%	2,3%
	<b>Chargenstab.</b>	1,8%	3,2%	3,1%	3,0%	3,4%	3,3%
	<b>Total</b>	<b>3,7%</b>	<b>4,9%</b>	<b>3,8%</b>	<b>4,5%</b>	<b>4,4%</b>	<b>4,1%</b>

## 4. Diskussion

### 4.1 Grundlagen der Blutglukosemessung

#### 4.1.1 Technologische Voraussetzungen

In der Anwendung der durch den Patienten durchgeführten Blutzuckerselbstkontrollen hat sich die Blutzuckermessung mit Blutzuckerteststreifen bewährt.

Früher erfolgte die Ablesung des Glukosewertes semiquantitativ durch visuellen Abgleich der farbigen Teststreifen mit einer Farbskala oder quantitativ mit einem Reflektometer (Abb. 4-1a). Heute erfolgt die Blutzuckermessung vor allem auf der Basis elektrochemischer Methoden mittels eines Glukosesensors (Abb. 4-1b). Der wesentliche Vorteil dieser Messgeräte ist die Verwendung kleinster Blutmengen sowie der sehr schnellen Messung innerhalb weniger Sekunden.

Die Blutzuckerteststreifen tragen auf kleinen Testfeldern die für die Glukosemessung erforderlichen Enzyme sowie eine Mediatorsubstanz für den Elektronentransport zwischen Enzym und Elektroden. Die Reagenzien auf dem Teststreifen sind so portioniert, dass sie nach einer Einzelbestimmung verbraucht sind (Unit-use-Reagenzien).

Die Reaktionszone der Sensor-Teststreifen ist mit einer semipermeablen Membran überzogen, die die zellulären Bestandteile des Blutes am Eindringen in das Testfeld hindert. Nur das Plasma dringt per Kapillarwirkung ein, löst und aktiviert die Reagenzien. Vollblut wird zwar aufgetragen, aber gemessen wird die Glukose im Plasma (Abb. 4-1). Gegensätzlich dazu verhält es sich bei dem POCT-System von HemoCue: Hier wird mittels Einmalküvette die Glukose photometrisch direkt im hämolysierten Vollblut bestimmt (Abb. 4-1c).

Die Blutglukosekonzentrationen können in einem eingeschränkten Bereich (ca. 10 – 600 mg/dl) gemessen werden.

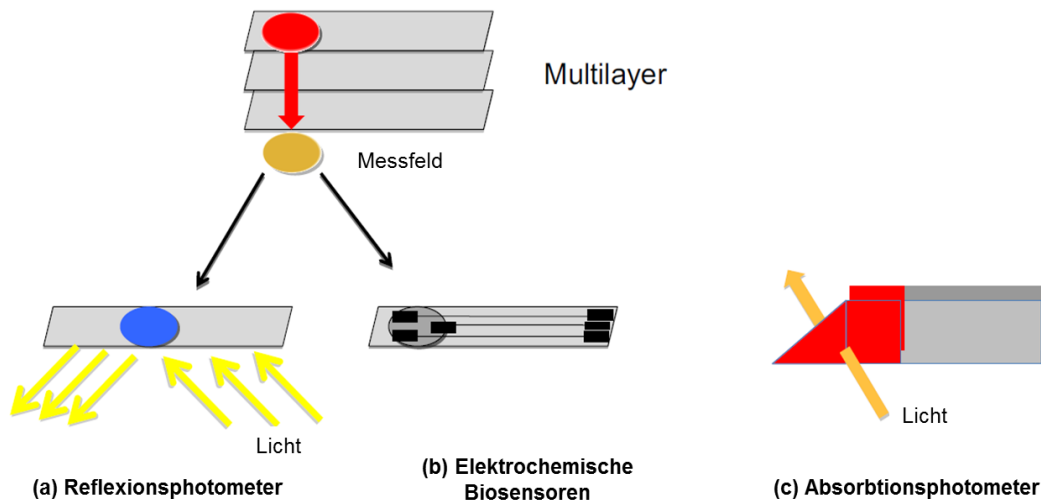


Abb. 4-1: Messtechnologie der Blutzuckermessgeräte [Wahl HG, 2009]

#### 4.1.2 Minimal-invasive kontinuierliche Blutzuckerbestimmung

Das Proben Ausgangsmaterial bei den Testsystemen zur kontinuierlichen subkutanen Glukosemessung ist die subkutane interstitielle Flüssigkeit oder ein Dialysat daraus.

Geräte zur minimal-invasiven kontinuierlichen Glukosemessung, die seit 1998 kommerziell verfügbar sind, funktionieren auf Basis unterschiedlicher Technologien. Bei der enzymelektrischen Methode (Nadelsensortyp) wird eine mit dem Enzym Glukoseoxidase beschichtete Nadel als Sensorelektrode ins Subkutangewebe gestochen. Der bei der Reaktion entstehende Strom ist der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit proportional. Die erhobenen Messwerte werden in kurzen Abständen an ein extrakorporales Gerät übermittelt. Bei der Mikrodialysetechnik (GlucoDay S® von Menarini Diagnostics) liegt im Subkutangewebe ein Katheter mit einer Mikrodialysefaser, deren Filtratvolumen aus der interstitiellen Flüssigkeit kontinuierlich zu einem extrakorporalen Biosensor (elektrochemisch mittels Glukoseoxidase) gepumpt wird. Unter der Annahme eines linearen Verhältnisses der Konzentration im Dialysat zu der im Blut, wird die Glukosekonzentration im Blut errechnet.

Hauptproblem aller Testsysteme zur kontinuierlichen subkutanen Blutzuckerbestimmung ist, dass ihr Proben Ausgangsmaterial weder Plasma- noch Vollblut-ähnlich ist und die Messwerte somit nicht direkt mit der Blutglukosekonzentration vergleichbar sind. Im Rahmen von z. B. stärkeren

Blutzuckeränderungen kommt es zur zeitlichen Dissoziation von mehreren Minuten zwischen Blut- und Subkutankonzentration. Die Entzündungsreaktion nach Implantation des Sensors trägt zusätzlich zu veränderten Diffusionsbedingungen bei [Henrichs HR, 2010; Koschinsky T, Wahl HG, 2011; Robert JJ, 2002].

### **4.1.3 Nicht-invasive Blutzuckerbestimmung**

Die nichtinvasiven, d. h. verletzungsfreien Verfahren zur patientennahen Glukosebestimmung sind von großem Interesse und seit mehr als 10 Jahren in der klinischen Entwicklung und Erprobung. Trotzdem ist aktuell kein entsprechendes praktisch einsetzbares Messsystem zugelassen und auf dem Markt verfügbar.

Ein ehemals (2001-2007) in den USA (FDA) und Europa (CE) zugelassenes Gerät (GlucoWatch® von Cygnus) arbeitete nach dem Prinzip der Iontophorese. Dabei wird an der Haut eine Spannung angelegt, wodurch Natrium-Ionen und folglich auch Wasser- und Glukosemoleküle zur Kathode (Glukoseoxidase-Biosensor) wandern. Dort entsteht über eine Glukoseoxidation  $H_2O_2$ , das amperometrisch gemessen wird und proportional zu Glukosekonzentration ist. Bei einem anderen Verfahren wird per breitbandigem Laser im mittleren Infrarot-Bereich (MIR) durch die Haut der Blutzuckerwert bestimmt, indem die Absorption des Laserlichts durch die im Blut befindlichen Glukosemoleküle gemessen wird. Wesentliche Probleme, an denen die Markteinführung der nicht-invasiven Blutzuckerbestimmung bisher scheiterte, sind die Störanfälligkeit (z. B. durch Schwitzen, Temperaturschwankungen, neuropathisch veränderte Haut bei Diabetikern) und die sehr niedrige Glukosekonzentration in der Haut [Robert JJ, 2002].

### **4.1.4 Probenmaterial für die Blutglukosebestimmung**

Bei der Interpretation der Glukosemesswerte ist grundsätzlich zu beachten, aus welchem Probenmaterial die Glukose bestimmt worden ist. Prinzipiell stehen venöses, kapilläres und arterielles Vollblut bzw. Serum/Plasma sowie „Plasmawasser“ (wässriges Blutkompartiment nach Enteiweissung) zur Verfügung. Obwohl arterielles Blut die der Zelle zur Verfügung stehende Glukosekonzentration besser reflektiert als das venöse, wird es für



Blutglukosebestimmungen aufgrund der höheren Belastung für den Patienten nur in Ausnahmefällen (bei liegendem arteriellen Katheter) verwendet. Entsprechend verbleiben sechs verschiedene Probenmaterialien.

Die Ermittlung der Entscheidungsgrenzen bzw. Diabetes-Diagnosekriterien erfolgte nur für venöses Plasma. Für die Umrechnung von Glukosewerten aus anderen Probenmaterialien, vor allem aus kapillärem Vollblut/Plasma in venöse Plasmawerte und umgekehrt, wurden früher Konversionsfaktoren verwendet. Deren Anwendung wurde allerdings als problematisch angesehen und ist aufgrund einer höheren Zahl falscher Ergebnisse heute unzulässig. Nach den aktuellen Empfehlungen der DGKL und DDG – in Übereinstimmung mit dem Vorschlag der IFCC – ist lediglich die Umrechnung venöser Vollblutmessungen mit einem festen Faktor von 1,11 (+ 11%) in venöse Plasmawerte für diagnostische Zwecke zulässig [D'Orazio P *et al.*, 2005; Lackner K *et al.*, 2009; Koschinsky T, Junker R *et al.*, 2009]. Als Goldstandard für die Diabetesdiagnostik gilt laut der aktuellen evidenzbasierten Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) die Messung der Glukose im venösen Plasma [Kerner W *et al.*, 2012; Jørgensen LGM *et al.*, 2003; Haeckel R *et al.*, 2004].

Je nach verwendetem Probenmaterial ergeben sich unterschiedliche Glukosekonzentrationen: Glukose ist nur im wässrigen Anteil des Blutes gelöst. Die freie Glukosekonzentration im Plasmawasser ist die relevante Messgröße, die biochemische Reaktionen beeinflusst und entsprechend zur Entstehung der Folgen einer diabetischen Stoffwechsellage führt. Sie kann mittels Biosensor-Elektroden als Aktivität der Glukose (mg/100g H<sub>2</sub>O) bestimmt werden.

Wird Plasma als Probenmaterial eingesetzt, so kommt es entsprechend dem Proteingehalt (ca. 5%) zu einer Unterschätzung des Glukosewerts. Dieser sogenannte Proteinfehler ist umso größer, je höher die Proteinkonzentration ist. Die Umrechnung von Plasmawasser auf Plasma (bzw. umgekehrt) erfolgt mit dem Faktor 0,95 (bzw. 1,05).

Bei der Verwendung von Vollblut tritt neben dem Proteinfehler auch der Hämatokritfehler auf. Entsprechend sind die Vollblutglukosewerte im Vergleich zu den Plasmaglukosewerten um ca. 11% niedriger. Der Hämatokritfehler entsteht dadurch, dass der Wassergehalt (und damit auch die Glukosekonzentration) der roten Blutzellen mit 71% niedriger ist als der im Plasma (93%) und dies folglich zur Verdünnung führt.

Der Wassergehalt von Vollblut bei einem Hämatokrit (HK) von 0,43 beträgt:  $0,43 \times 0,71 + (1-0,43) \times 0,93 = 0,84$  (Abb.1-2). Entsprechend ergibt sich für den Konversionsfaktor von Vollblut- zu Plasmaglukose:  $0,93:0,84 = 1,11$ . Je nach Hämatokritwert schwankt dieser Faktor allerdings, so dass bei extremen HK-Konzentrationen der Umrechnungsfaktor von 1,11 mit einem errechneten Korrekturfaktor [nach der Formel  $f = 0,84/(0,93-0,22 \times \text{HK})$ ] zu multiplizieren ist [Wahl HG *et al.*, 2012; Haeckel R *et al.*, 2003; Carstensen B *et al.*, 2008, Tonyushkina K *et al.*, 2009].

Die Glukosekonzentration im arteriellen Blut ist um ca. 10% höher als im venösen. Diese arterio-venöse Differenz ist abhängig von der Stoffwechsellage des Patienten (Sauerstoffversorgung, Glukosekonzentration, Insulinempfindlichkeit des Gewebes, Insulinkonzentration). Sie beträgt nach Bürgi [Bürgi W, 1974] beim Gesunden nach 12-stündigem Fasten 9 mg/dl (0,5 mmol/l), steigt 30 Minuten postprandial nach 50 g oraler Glukosegabe auf 45 mg/dl (2,5 mmol/l) an und sinkt nach 120 min auf 14 mg/dl (0,8 mmol/l) ab. Die arterio-venöse Differenz ist bei Patienten mit einer Insulinresistenz geringer.

Kapillarblut entspricht einer Mischung aus arteriellem und venösem Blut, ggf. verdünnt durch interstitielle oder intrazelluläre Flüssigkeit (Hämolyse). Möchte man im Kapillarblut bestimmte Glukosewerte in venöse Plasmawerte umrechnen, so muss man neben dem Hämatokritfehler auch die o.g. arteriovenöse Differenz berücksichtigen.

Entsprechend den o.g. Ausführungen wäre arterielles Plasmawasser der ideale Kandidat zur Messung der medizinisch optimalen Glukosekonzentration. Praktisch kommt Plasmawasser von Kapillarblut als diagnostische Probe dem am nächsten [Haeckel R *et al.*, 2003; Bürgi W, 1974].

In der klinischen Praxis hat sich die Messung der Glukosekonzentration im Vollblut und im venösen Plasma durchgesetzt.

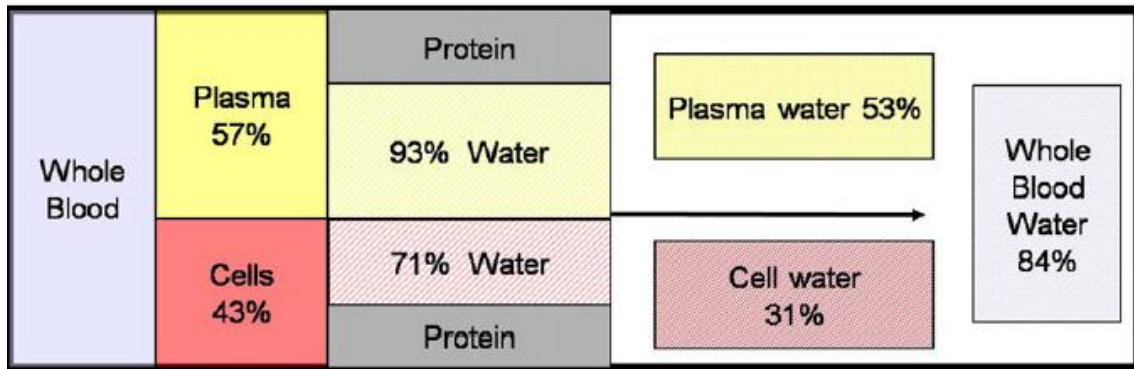


Abb. 4-2: Wassergehalt von Vollblut bei einem Hämatokrit von 0,43 und Plasma-Protein-Gehalt von 7% [Wahl HG, 2009]

#### 4.1.5 Kalibrierung der Blutglukosemessgeräte

Das Proben Ausgangsmaterial vieler POCT-Systeme zur Glukosemessung ist in der Regel Vollblut (kapillär oder venös). Die eigentliche Messung erfolgt -je nach Testverfahren- in unterschiedlichen Probenmedien (Hämolytat, verschiedene plasmaähnliche Filtrate oder unverändertes Vollblut). Die darin enthaltene Glukose wird mit Hilfe von Glukoseoxidase oder Glukosedehydrogenase, Mediatoren und Substraten enzymatisch umgesetzt und das Reaktionsprodukt elektrochemisch oder photometrisch detektiert. Die Glukosekonzentration wird dabei indirekt bestimmt, d.h. Messgrößen wie Strom- oder Farbänderung werden in entsprechende Glukosewerte umgerechnet. Eine hierfür erforderliche vorherige Kalibrierung erfolgt je nach Hersteller -entweder auf der Geräteebene oder über die Teststreifen- mittels unterschiedlicher firmen- und gerätespezifischer Referenzverfahren (Hexokinase-Methode oder Glukoseoxidase-Methode). Die mit den beiden Referenzmethoden gewonnenen Werte können sich um ca. 6-8% unterscheiden, so dass sich in der Folge auch Messunterschiede bei den auf der jeweiligen Methode abgeglichenen Blutzuckermesssystemen ergeben [Twomey PJ, 2004]. Der errechnete Glukosewert wird mit einem vorher ermittelten Labor-Plasma-Wert (=plasmakalibriert) bzw. Labor-Vollblut-Wert (=vollblutkalibriert) verglichen. Nach mathematischer Konvertierung können die Glukoseergebnisse entweder als Vollblut- oder Plasmakonzentrationswerte angegeben werden. Zu beachten ist hierbei, dass die aus kapillärem Plasma ermittelten Werte etwa 11% höher liegen [Koschinsky T, Junker R *et al.*, 2009]. In Deutschland besteht kein einheitlich

akzeptierter Konsens darüber, ob Glukosemesssysteme plasma- oder vollblutkalibriert sein sollen, und gemäß ISO-Norm ist beides zulässig.

Auch die in dieser Studie getesteten Geräte sind unterschiedlich kalibriert:

HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer, Ascensia Elite XL, Ascensia Contour und Accu-Chek Sensor sind vollblutkalibriert und MediSense Precision Xtra sowie OneTouch Ultra sind plasmakalibriert. Entsprechend der unterschiedlichen Kalibrierung sind die erhaltenen Messwerte nicht direkt miteinander vergleichbar. Da wir allerdings nur innerhalb einer Modellreihe eines Herstellers die Präzisionsreihen durchführten, stellte die unterschiedliche Bezugsgröße in der vorliegenden Arbeit kein Problem dar.

Wie unter 4.1.4 ausgeführt, fließt also nicht nur der Ort der Abnahme (arteriell, kapillär, venös), sondern auch die Art des Probenmaterials (Vollblut versus Plasma) in die Beurteilung der Glukosemessergebnisse ein.

Die häufige Unkenntnis über den theoretischen Unterschied zwischen Vollblut- und Plasma-Glukosemesswerten sowie das häufige Nichtwissen über die Art des Probenmaterials [Burrin JM *et al.*, 1990] und zusätzlich die unterschiedliche Kalibrierung der Teststreifen bzw. Geräte durch die Hersteller können zur Verwirrung und klinischen Fehlinterpretationen mit in der Folge fehlerhaften Therapieentscheidungen führen.

Eine einheitliche Bezugsgröße würde das Risiko der Verwechslung zwischen Vollblut- und Plasma-Glukosewerten beenden und die Therapiesicherheit erhöhen [Burrin JM *et al.*, 1990; Koschinsky T, Junker R *et al.*, 2009]. Deshalb hatte die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) bereits 2005 vorgeschlagen, Glukoseergebnisse nur noch als Plasmawerte anzugeben- unabhängig von Probentyp und Messmethode [D'Orazio P *et al.*, 2005]. Die plasma-äquivalente Kalibrierung als Standard für Glukosemesssysteme ist bevorzugt zu wählen, da die Zielbereiche für die glykämische Kontrolle eher die Plasmakonzentrationen als die Vollblutkonzentration reflektieren. Die DGKL und die Deutsche Diabetes-Gesellschaft haben 2009 empfohlen, den Vorschlag der IFCC im klinischen Alltag in Deutschland umzusetzen. Inzwischen wurde dies realisiert, indem die Hersteller der Glukose-POCT-Systeme bei ihren neuen Geräten die

Glukoseergebnisse nur noch als Plasmaäquivalente angeben [Koschinsky T, Junker R *et al.*, 2009].

#### **4.1.6 Potenzielle Störfaktoren der Blutglukosemessung**

Alle auf dem Markt befindlichen patientennahen Blutglukosemesssysteme weisen unterschiedliche Interferenz-Potentiale auf. Die Kenntnis möglicher Fehlerquellen und der Limitationen in der Leistungsfähigkeit kann zur angemessenen Bewertung von fehlerhaften Glukosemesswerten und zur Vermeidung von Therapiefehlentscheidungen beitragen.

Vor allem bei der Anwendung von POCT-Glukose-Monitoring auf der Intensivstation oder in der Neonatologie gibt es viele patientenbedingte Einflussfaktoren, die zu verfälschten Blutzuckermesswerten führen können [Khan Al *et al.*, 2006; Dungan K *et al.*, 2007], (s. auch 4.2.7).

Je nach eingesetztem Enzymsystem wird die Blutglukosemessung durch einige Blutsustanzen beeinträchtigt [Heinemann L, 2010].

Bei der Glukoseoxidase-Technologie sind es z. B. Harnsäure, Acetaminophen (Paracetamol), Acetylsalicylsäure (ASS), Dopamin, Ascorbinsäure (Vitamin C) oder Sauerstoff [Tang Z *et al.*, 2000]. Ein erhöhter Sauerstoffgehalt im Blut führt hierbei zu erniedrigten Glukosewerten [Tang Z, Louie RF *et al.*, 2000]. Bei Teststreifen auf Basis der (GDH)Glukosedehydrogenase-PQQ(Pyrrolochinolin-Chinon)-Methode können Mannose, Maltose, Galaktose, Xylose und Ribose zu falsch hohen Messwerten führen mit der Gefahr der Applikation zu hoher Insulindosen und in der Folge schweren Unterzuckerungen. Nach Entwicklung und Einsatz einer genetisch modifizierten Form der GDH-PQQ konnte diese Interferenz allerdings minimiert werden [Koschinsky T, 2011; FDA, 2009]. Die Temperaturempfindlichkeit und Instabilität ist bei der GOD-Technologie größer als bei der GDH-Technologie.

Eine auf das Messsystem von HemoCue bezogene Interferenz betrifft das Methämoglobin (>10%) und durch Intralipid stark lipämische Proben [Ashworth L *et al.*, 1992; Lynch PL *et al.*, 2002].

Grundsätzlich beeinflussen variierende Hämatokritwerte die Blutglukosemesswerte: Ein niedriger Hämatokrit (s. auch 4.1.4) führt zu falsch hohen Blutzuckermesswerten und umgekehrt. Ursachen hierfür sind vermutlich eine veränderte Blutviskosität und anderes (Diffusions-)Verhalten am

Teststreifen [Koschinsky T, 2011; Karon BS *et al.*, 2008; Daves M *et al.*, 2011; Rao LV *et al.*, 2005; Tang Z, Lee JH *et al.*, 2000]. Einige neue auf dem Markt erhältliche Blutzuckermess-Systeme (Nova StatStrip, Accu-Chek Aviva und Inform II) können den Hämatokrit durch eine fakultative zusätzliche Elektrode auf dem Sensorteststreifen messen und korrigieren und dadurch die Messabweichungen gering halten [Karon BS *et al.*, 2008; Rao LV *et al.*, 2005].

## **4.2 Untersuchungen zur Qualitätssicherung**

### **4.2.1 Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK)**

In der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) werden Mindestanforderungen an die Qualitätskontrollen bei der Durchführung von Laboranalysen gestellt. Alle Messgrößen, für die Qualitätssicherungsmaßnahmen vorgeschrieben sind, findet man in Anlage 1, Teil B der RiLi-BÄK [RiliBÄK 2008, 2014].

Die Richtlinie verpflichtet alle Personen, die in Ausübung der Heilkunde quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchführen, dazu, die Messergebnisse durch Kontrolluntersuchungen (interne Qualitätssicherung) und durch Teilnahme an einer Vergleichsuntersuchung pro Quartal (externe Qualitätssicherung mittels sogenannter Ringversuchsproben) zu überwachen. Die Ergebnisse der internen und externen Qualitätssicherung sind mit Hilfe von Fehlergrenzen (zulässige maximale Messabweichungen) zu bewerten.

Im Laufe der Jahre haben sich der Inhalt und die Grenzwerte der Richtlinie geändert. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie im Jahr 2004 war die RiliBÄK von 2003 gültig. In dieser wurde einerseits zwischen Messgrößen im Vollblut und Messgrößen im Serum/Plasma unterschieden. Andererseits waren für Glukosemesswerte im Serum/Plasma und Vollblut bei der internen Qualitätssicherung eine maximal zulässige Unpräzision (Variationskoeffizient) von 5% und eine maximal zulässige Unrichtigkeit von 6% gefordert. Bei der externen Qualitätskontrolle durfte die maximal zulässige Abweichung des Einzelwertes für Glukose im Vollblut und Serum/Plasma 16% betragen. Für

Messgeräte, die in der patientennahen Sofortdiagnostik eingesetzt werden, galten Ausnahmeregelungen für die interne und externe Qualitätssicherung [RiliBÄK, 2003].

Nach der RiliBÄK von 2008 und ihrer aktuellen Version von 2014 [RiliBÄK, 2014] ist die Bewertung für Vollblut- und Serum-/Plasmaanalysen identisch. Richtliniengemäß darf bei der internen Qualitätssicherung die „relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes“ für Glukose aus Vollblut/Serum/Plasma im Messbereich von 40 mg/dl bis 400 mg/dl (2,2 mmol/l bis 22 mmol/l) maximal  $\pm 11\%$  und bei der externen Qualitätssicherung maximal  $\pm 15\%$  vom Sollwert betragen [RiliBÄK, 2008, Tab.B1a]. Mit Messabweichung ist die Differenz eines Messergebnisses einer Kontrollprobe zum Zielwert dieser Kontrollprobe gemeint. Durch Division der Messabweichung durch den Zielwert erhält man die relative Messabweichung. Der quadratische Mittelwert der Messabweichung ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um den Zielwert der Kontrollprobe. Durch Division des quadratischen Mittelwerts durch den Zielwert ergibt sich der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung.

Die RiliBÄK gilt ausdrücklich sowohl für die konventionelle Laboranalytik als auch für POCT. Seit dem 01.01.2002 ist es nach der Richtlinie erforderlich, dass in Krankenhäusern auch POCT-Geräte für die Glukosebestimmung an Ringversuchen teilnehmen müssen, sofern die interne Qualitätssicherung nicht in der Verantwortung eines Zentrallaboratoriums liegt [Wood WG et al., 2003; Kommentar RiliBÄK, 2004]. In der RiliBÄK von 2008 wurde erstmals unterschieden zwischen POCT mit Unit-use-Reagenzien und POCT ohne Unit-use-Reagenzien. Nur POCT-Geräte mit Unit-use-Reagenzien unterliegen einer Ausnahmeregelung für die Qualitätssicherung (s. 4.4). POCT ohne Unit-use-Reagenzien, d.h. komplexe POCT Systeme, die über einen größeren Reagenzienvorrat verfügen (z.B. Blutgas-Analysegeräte), besitzen den Status eines vollwertigen Laborgeräts und auf sie ist die gesamte RiliBÄK anzuwenden.

#### **4.2.2 Messmethoden der untersuchten POCT-Blutzuckermessgeräte**

Genauso wie die Kalibrierung der Glukosemesssysteme nicht einheitlich ist, sind auch die verwendeten Testmethoden bzw. Enzymsysteme unterschiedlich.

In dieser Studie getestete Geräte, bei denen die Glukose-Dehydrogenase-Methode Anwendung findet, sind: HemoCue Glucose 201+ Analyzer, Medisense Precision Xtra, Ascensia Contour und Accu-Chek Sensor. Bei OneTouch Ultra und Ascensia Elite XL wird die Glukoseoxidase-Methode verwendet.

Wie unter 4.1.6 erläutert, sind die Enzymsysteme unterschiedlich störanfällig gegenüber verschiedener Interferenzen. In den verwendeten EDTA-Vollblut-Proben von Patienten waren möglicherweise Substanzen vorhanden, welche die Glukosemessung beeinflussten und zu verfälschten Blutzuckermesswerten führten. Da hier jedoch weder ein Vergleich mit einer Laborreferenzmethode noch die Vergleichsmessung derselben Blutprobe an Geräten unterschiedlicher Hersteller vorgenommen worden ist, sollten die unterschiedlichen Messverfahren ohne Einfluss auf die Messungen und Berechnungen gewesen sein. Bei der Beeinträchtigung der Messung durch Störfaktoren in einer Blutprobe würde -bei zu erwartender systematischer Abweichung in eine Richtung- die Präzision nicht beeinflusst werden, wohl aber die Richtigkeit.

Würde man den Blutzucker einer Blutprobe mit Geräten unterschiedlicher Hersteller messen, so würden sich aufgrund der unterschiedlichen Testmethoden (sowie den verschiedenen Interferenzpotentialen und der unterschiedlichen Kalibrierung, etc.) erwartungsgemäß große Streuungen der Messwerte zeigen. Trotz der unterschiedlichen Enzymsysteme der hier untersuchten Blutzuckermesssysteme zeigte sich eine durchgängig eine gute Qualität der Teststreifen bzw. Küvetten.

Das HemoCue Blutzuckermessgerät weist einige Besonderheiten auf. Zum einen handelt es sich hierbei um ein Photometer, während alle anderen hier getesteten Blutzuckermessgeräte Sensorgeräte sind. Zum anderen gehören zum System spezielle Mikroküvetten, die im Gegensatz zu den Teststreifen der anderen hier untersuchten Geräte gekühlt gelagert werden müssen. Nach Öffnung der Küvetten sind diese bei Raumtemperatur nur drei Tage bzw. gekühlt 30 Tage haltbar, so dass bei Nichtbeachtung des Haltbarkeitsdatum Messfehler entstehen können. Inzwischen gibt es auch Hemocue Messgeräte, bei denen die Küvetten bei Raumtemperatur gelagert werden können.

Desweiteren misst der HemoCue Glucose 201+ Blutglucoseanalyzer im Vollblut und gibt den Glukosewert auch auf Vollblut bezogen an (= vollblutkalibriert). Im



Unterschied dazu messen die anderen Geräte, welche mit Teststreifen funktionieren, die Glukosekonzentration im Plasma bzw. Plasmawasser und geben diese als Vollblut- oder Plasmawert an. Seit den Empfehlungen der DGKL und der Deutsche Diabetes-Gesellschaft aus dem Jahr 2009, den Vorschlag der IFCC im klinischen Alltag in Deutschland umzusetzen, gibt auch HemoCue die Glukoseergebnisse nur noch als Plasmaäquivalente an [Koschinsky T, Junker R *et al.*, 2009].

Ein weiterer Unterschied ist, dass die Messdauer des HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer im Vergleich zu den anderen Glukosemessgeräten am längsten ist. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass der HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer ca. 120 sec lang misst, laut Herstellerangaben kann die Messdauer bei hohen Glukosewerten (im Bereich bis 400 mg/dL) sogar bis zu 240 Sekunden betragen. Bei allen anderen Geräten betrug die Messdauer auch bei hohen BZ-Werten max. 40 sec (Roche Accu-Chek Sensor).

Der HemoCue B-Glucose-Analyzer (ein Vorläufermodell von HemoCue Glucose 201<sup>+</sup>) stellt aufgrund seiner hohen Messgenauigkeit und Präzision eine zuverlässige Alternative zur Blutzuckerbestimmung im Zentrallabor dar und eignet sich zur dezentralen schnellen Bestimmung des einzelnen kapillären Blutzuckerwertes in der Praxis des niedergelassenen Arztes, in Ambulanzen und auf der Diabetesstation [Schlebusch *et al.*, 1997]. Auch Voss *et al.* kamen zu dem Schluss, dass der HemoCue B-Glucose-Analyzer wegen vergleichbarer Präzision und Richtigkeit Vollblutzuckermesswerte in Laborqualität liefert [Voss *et al.*, 1993].

#### **4.2.3 Präzision in der Serie**

Bei der Bestimmung der Präzision in der Serie lagen die Variationskoeffizienten (VK) bei allen getesteten Blutzuckermesssystemen in allen drei Messbereichen stets unterhalb von 5%. Damit ist die Forderung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ von 2003 nach einer maximalen Unpräzision (Variationskoeffizient) von 5% für Glukosemesswerte bei der internen Qualitätssicherung erfüllt. Nimmt man die aktuellen Richtlinien von 2008 zur Grundlage, dann sind die Grenzwerte mit einer maximal zulässigen Messwertabweichung von  $\pm 11\%$  sogar bei weitem eingehalten.

Im niedrigen Glukosebereich (ca. 40 mg/dl) waren die VKs am höchsten (max. 4,8% bei Ascensia Elite XL) und damit die Messungenauigkeit bei allen Geräten am größten. Am niedrigsten war sie im hohen Bereich (ca. 300 mg/dl), dort zeigten sich VKs deutlich <2% (min. 1,3% bei HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer). Im mittleren Glukosebereich lagen die  $VK \leq 2,5\%$ .

Die besten Ergebnisse waren im hypoglykämischen Messbereich für das OneTouch Ultra Blutzuckerüberwachungssystem mit einem VK von 2,8%, im mittleren Messbereich für das Sensorgerät Medisense Precision Xtra mit einem VK von 1,6% und im hohen Blutzuckermessbereich für den HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer mit einem VK von 1,3% zu verzeichnen.

Insgesamt zeigte sich eine geringe Variabilität zwischen einzelnen Teststreifen einer Charge. Trotz einer erkennbaren Schwäche im hypoglykämischen Messbereich lieferten alle Blutzuckermessgeräte präzise Messergebnisse und sind als gut zu bewerten.

#### **4.2.4 Gerätevarianz**

Bei der Bestimmung der Gerätevarianz war die Messungenauigkeit im niedrigen Glukosebereich (30-60 mg/dl) bei allen Geräten am größten. In diesem Bereich zeigten sich bei vier Geräten (Ascensia Elite XL (5,5%), Ascensia–Contour (10,4%), HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer (10,9%) und Accu-Chek Sensor) die höchsten relativen Standardabweichungen mit max. 13,0% für das Accu-Chek Sensor-Gerät. Im Mittel war die Messgenauigkeit aber immer noch gut: Bei fünf Geräten waren die mittleren Variationskoeffizienten unterhalb von 5% (3,0-4,7%). Nur bei dem HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer war der mittlere Variationskoeffizient mit 6,5% höher. Die besten Ergebnisse erbrachten die Geräte OneTouch Ultra und Ascensia Elite XL mit einem mittleren VK von 3,0%. Für hohe Blutzuckermesswerte (60-400 mg/dl) ergaben sich bei allen Geräten sehr gute Messergebnisse mit mittleren relativen Standardabweichungen von unter 4% (1,9-3,6%), Ascensia Elite XL hat mit einer mittleren relativen Standardabweichung von 1,9% am besten abgeschnitten. Die Geräte MediSense Precision Xtra (VK=11,3%) und OneTouch Ultra (VK=11,1%) zeigten in diesem Bereich ihre höchsten relativen Standardabweichungen, allerdings war die Messgenauigkeit mit einem mittleren VK von 2,7% (MediSense Precision Xtra) und 2,2% (OneTouch Ultra) dennoch sehr gut.

Bei Betrachtung des gesamten Messbereiches (30-400 mg/dl) wurden mit allen Geräten mittlere Variationskoeffizienten von unter 4% (2,1-3,7%) erreicht; niedrigster Wert ergab sich auch hier für Ascensia Elite XL mit 2,1%.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Messwerte einer Modellreihe aller sechs untersuchten Gerätetypen nur eine geringe Streuung in ähnlicher Größenordnung aufwiesen, die bei allen Geräten im hypoglykämischen Messbereich am größten war, geführt vom HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer mit einem mittleren VK von 6,5%. Insgesamt lieferten alle getesteten Geräte über einen breiten Glukosekonzentrationsbereich sehr präzise Messungen mit mittleren VKs weitestgehend unter 4%. Das Blutzuckermessgerät Ascensia Elite XL von der Firma Bayer lieferte die besten Ergebnisse.

#### **4.2.5 Chargenvarianz**

Auch bei der Bestimmung der Teststreifen-Chargenstabilität war die Messungenauigkeit im hypoglykämischen Messbereich (30-60 mg/dl) bei allen Geräten am größten. In diesem Bereich zeigten sich bei fünf Geräten (HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Analyzer (7,8%), Ascensia Elite XL (11,6%), Accu-Chek Sensor (12,4%), OneTouch Ultra (13,1%) und MediSense Precision Xtra) die höchsten relativen Standardabweichungen mit max. 16,9% für das MediSense Precision Xtra Sensor-Gerät. Die durchschnittliche Messgenauigkeit war bei fünf Geräten mit mittleren Variationskoeffizienten von  $\leq 5\%$  (3,5-5,0%) trotzdem sehr gut. Nur bei dem OneTouch Ultra Blutzuckerüberwachungssystem war der mittlere Variationskoeffizient mit 8,3% deutlich höher. Das beste Ergebnis erbrachte das Gerät Ascensia Contour mit einem mittleren VK von 3,5%. Dabei ist zu beachten, dass im stark hypoglykämischen Bereich ( $< 50$  mg/dl) selbst ein VK von 10% klinisch nicht relevant ist: bei einem Blutzuckerwert von 30 mg/dl beträgt der maximale Fehler 3,0 mg/dl und der wahre Wert liegt zwischen 27 und 33 mg/dl. Für hohe Blutzuckermesswerte (60-400 mg/dl) ergaben sich bei allen Geräten sehr gute Messergebnisse mit mittleren relativen Standardabweichungen von unter 3,5% (1,3-3,1%), dabei zeigte der HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Blutglucoseanalyzer mit zugehörigen Küvetten mit einer mittleren relativen Standardabweichung von nur 1,3% mit Abstand die größte Messgenauigkeit. Das Sensorgerät Ascensia-Contour (VK=11,8%) verzeichnete in diesem Bereich

seine höchste relative Standardabweichung, allerdings war die Messgenauigkeit mit einem mittleren VK von 3,1% dennoch sehr gut.

Bei Betrachtung des gesamten Messbereiches (30-400 mg/dl) wurden mit allen Messsystemen mittlere Variationskoeffizienten von unter 3,5% (1,8-3,4%) erreicht. Dabei zeigten fünf Messsysteme ähnliche mittlere VKs um 3% (3,0-3,4%), während sich für die Mikroküvetten vom HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Blutglucoseanalyzer ein deutlich niedriger Wert von 1,8% ergab. Diese im Vergleich zu den anderen Teststreifen-Systemen viel geringere Streuung der Messwerte bei Verwendung unterschiedlicher Küvetten-Chargen ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass das Hemocue-Gerät das einzige Photometer ist. Die Kalibration des Gerätes erfolgt chargenunabhängig und bietet damit einen Vorteil. Alle anderen Messsysteme sind Sensorgeräte, die je nach Teststreifen-Charge neu kalibriert werden müssen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die mit drei Teststreifen- bzw. Küvetten-Chargen erhobenen Messwerte aller sechs untersuchten Gerätetypen nur eine geringe Streuung aufwiesen, die allerdings im hypoglykämischen Messbereich deutlich zunahm mit größtem mittleren Variationskoeffizient von 8,3% beim OneTouch Ultra Blutzuckerüberwachungssystem. Insgesamt zeigte sich bei allen Messsystemen eine gute Chargenstabilität mit mittleren VKs weitestgehend unter 4% über einen breiten Glukosekonzentrationsbereich. Ein ganz klarer Vorteil offenbarte sich für das Photometer von Hemocue: Die Messungen mit den Mikroküvetten des HemoCue Glucose 201<sup>+</sup> Blutglucoseanalyzer erbrachten die höchste Präzision.

In einer Studie zur Chargenstabilität untersuchten Baumstark *et al.* die Messgenauigkeit von vier Teststreifen-Chargen von fünf verschiedenen Blutzuckermesssystemen mit Verfahren gemäß der DIN EN ISO-Norm 15197 von 2003. Sie stellten bei zwei von fünf BZ-Messsystemen eine größere Chargenvariabilität (der Firma Abbott bzw. Bionime) fest: die maximale Differenz zwischen den relativen Bias von jeweils 2 der 4 Teststreifen-Chargen eines Systems war größer 5% (6,9% bzw. 13,0%). Die anderen Systeme zeigten eine geringere Chargenvariabilität: LifeScan (1,0%), Roche (2,1%), aktivmed (3,1%). In unserer Untersuchung ergaben sich für die Chargenvariabilität bei dem Gerät von Abbott (mittl. VK 3,4%) bessere, für die Geräte der Firma Roche (mittl. VK 3,0%) und Lifescan (mittl. VK 3,3%) vergleichbare Ergebnisse. Nur zwei Systeme

(der Firma Roche und Abbott) erfüllten die Kriterien der DIN EN ISO-Norm 15197:2003 mit jeder der vier Teststreifen-Charge [Baumstark A *et al.*, 2012]. Andere Studien zu diesem Thema konnten ebenfalls eine hohe Chargenvariabilität bei einigen Blutzuckermesssystemen zeigen [Kristensen GB *et al.*; 2008; Kristensen GB *et al.*, 2005; Harrison B *et al.*, 1996].

Stark variierende Messabweichungen der Blutzuckerwerte in Abhängigkeit der verwendeten Charge haben negative Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und können zu falschen therapeutischen Entscheidungen, z.B. einer inkorrekten Insulindosis führen. Zur Minimierung dieser Risiken sollten Hersteller deshalb regelmäßig und effektiv die Messgenauigkeit sowohl ihrer Geräte als auch der Teststreifen einschließlich jeder neuen Charge testen.

#### **4.2.6 Gesamtbeurteilung und Fehlerdiskussion**

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der umfangreichen Messungen in dieser Studie für die Präzision konstante, von einzelnen Messgeräten und Reagenzienchargen kaum abhängige Werte. Bei der Ermittlung der „Präzision in der Serie“ lagen die Variationskoeffizienten stets unter 5%. Bei Messung des Blutzuckers mit unterschiedlichen Geräten einer Modellreihe bzw. unterschiedlichen Teststreifen-/Küvettenchargen zeigten sich regelmäßig Messabweichungen, die deutlich höher, teilweise größer 11% und im hypoglykämischen Konzentrationsbereich häufiger waren: Bei der Bestimmung der Chargenstabilität waren das im stark hypoglykämischen Bereich max. VKs von 11,6% bei Ascensia Elite XL, 13,1% bei OneTouch Ultra, 16,9% bei MediSense Precision Xtra, 12,4% bei Accu-Chek Sensor und im hohen Messbereich ein max. VK von 11,8% bei Ascensia Contour. Bei der Gerätevarianz war das im stark hypoglykämischen Bereich ein max. VK von 13,0% bei Accu-Chek Sensor und im hohen Messbereich max. VKs von 11,1% bei OneTouch Ultra und 11,3% bei MediSense Precision Xtra. Durchgehend Variationskoeffizienten <5% waren nur mit den Geräten Ascensia Elite XL im hohen Messbereich (max. VK 4,2%) und OneTouch Ultra im niedrigen Messbereich (max. VK 4,9%) bei der Bestimmung der Gerätevarianz zu ermitteln. Allerdings zeigte sich im Durchschnitt eine immer noch sehr gute Messgenauigkeit mit mittleren VKs weitestgehend  $\leq 4\%$ . Größere Streuungen der Messwerte waren nur –jeweils im hypoglykämischen Messbereich (30-60 mg/dl)- für die Gerätevarianz bei HemoCue Glucose 201+ Analyzer (mittlerer

Variationskoeffizient 6,5%) und Accu-Chek Sensor (mittlerer Variationskoeffizient 4,7%) und für die Chargenstabilität bei dem OneTouch Ultra Blutzuckerüberwachungssystem (mittlerer Variationskoeffizient 8,3%) und MediSense Precision Xtra (mittlerer Variationskoeffizient 5,0%) zu verzeichnen. Beim Vergleich von Gerätevarianz und Chargenstabilität zeigen die Messgeräte Ascensia Contour, HemoCue Glucose 201+ Analyzer und Accu-Chek Sensor für alle Messbereiche höhere mittlere VKs für die Gerätevarianz als für die Chargenstabilität. Bei den BZ-Messsystemen Ascensia Elite XL, OneTouch Ultra und Precision Xtra ist die Gerätestabilität mit niedrigeren mittleren VKs für alle Messbereiche besser als die Chargenstabilität.

Zur Abschätzung des Gesamtfehlers, der sich aus den Einzelfehlern durch Geräte- und Chargenvariabilität ergibt, eignen sich die Messdaten aus dem Blutzuckermessbereich zwischen 60-400 mg/dl am besten, da in diesem Bereich die Voraussetzungen zur Anwendung der Näherungsformel erfüllt sind. Die Gesamt-Präzision für die Gerätevarianz und die Chargenstabilität in diesem Bereich war bei allen Blutzuckermessgeräten mit Werten zwischen 2,5% und 4,8% sehr gut, wobei der HemoCue Glucose 201+ Analyzer (VK=2,5%) mit Abstand die besten Ergebnisse erbrachte. Durch die größere Streuung im stark hypoglykämischen Bereich erfüllen die Daten von einigen Geräten (v.a. HemoCue Glucose 201+ Analyzer, OneTouch Ultra) für diesen Bereich nicht vollständig die Voraussetzung der Varianzhomogenität, so dass der errechnete Gesamtfehler nur eine grobe Abschätzung darstellt. Bei Betrachtung des gesamten Messbereichs zwischen 30-400 mg/dl wirkt sich das nachteilig aus und zeigt sich in einem größeren Gesamtfehler. So ist z.B. bei dem HemoCue Glucose 201+ Analyzer -durch die deutlich schlechtere errechnete Gesamt-Präzision (VK=7,5%) im hypoglykämischen Bereich (30-60 mg/dl)- die errechnete Gesamt-Präzision im Messbereich zwischen 30-400 mg/dl sehr viel schlechter (VK= 3,7%) als diese über einen weiten Glukosekonzentrationsbereich (60-400 mg/dl) eigentlich ist (VK=2,5%).

#### **4.2.7 Zusätzliche Fehlerquellen bei der POCT Blutglukosemessung**

Neben der Unpräzision durch wechselnde Qualität von Geräten und Teststreifen herstellerseitig gibt es zusätzliche Fehlerquellen, die bei der Verwendung von Blutzuckermesssystemen zu Messabweichungen führen und entsprechend die

Zuverlässigkeit der Blutglukosemessungen beeinträchtigen. Hierzu gehören die unterschiedlichen Messverfahren, die herstellereinspezifischen Plasmakonzentrationsfaktoren, die unsachgemäße Handhabung durch den Anwender (z.B. unsauberes Handling von Teststreifen und Equipment), fehlende Wartung der Analysegeräte, mangelnde oder fehlende Kalibration („Coding“) u./o. Qualitätskontrolle, inadäquate Probenquelle und –gewinnung (Hämolyse), Patienteneigenschaften, Umgebungsfaktoren (Temperatur, Feuchtigkeit) und exogene oder endogene Blutsustanzen (Hämatokrit, Blutsauerstoff, Medikamente etc.) [Ginsberg BH, 2009].

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass in der Praxis oft eine variierende Patienten-Technik und unsachgemäße Handhabung (kein Händewaschen, unsaubere Geräte, inkorrekte Kontrollmessungen) zu beträchtlichen Fehlern bei den Messergebnissen führen [Bergental R *et al.*, 2000; Skeie S *et al.*, 2002]. Die bedeutsamste Fehlerquelle betrifft den Anwender des Gerätes und nicht die Qualität der Geräte selbst [Lewandowski K *et al.*, 1992]. In der im Mai 2013 veröffentlichten ISO-Norm 15197 von 2013 wird diesem Problem erstmals begegnet. Diese besagt, dass die Messgenauigkeit des Blutzuckermessgerätes nicht nur in der Anwendung durch medizinisches Fachpersonal, sondern jetzt auch bei der Selbstmessung durch Patienten gewährleistet und durch Studien belegt sein muss. Die einfache Verständlichkeit und Handhabung der Geräte ist dabei von zentraler Bedeutung (ISO/DIS 15197:2013).

Für die optimale Funktion der Blutzuckermessgeräte und Erhalt akkurater Messdaten sind einerseits die Überprüfung und Verbesserung der Anwendertechnik durch Schulungsprogramme und andererseits gut-kontrollierte stabile Herstellerprozesse erforderlich, um eine hohe Präzision und Richtigkeit zu erreichen. Durch verschiedene Features wie z. B. eine automatische Codierung auf die Teststreifen-Charge, eingebaute Qualitätssicherungen, zusätzliche Elektroden zur Kontrolle und Kompensation von Interferenzen haben moderne Geräte eine immer bessere hohe Genauigkeit.

In dieser Studie wurden alle Blutglukosemessgeräte entsprechend der Gebrauchsanweisung konsequent ordnungsgemäß bedient, so dass Anwendungsfehler nicht zu variierenden Messergebnissen beigetragen haben sollten.

Natürlich ist eine hohe Präzision nur ein Teilaspekt der Systemgenauigkeit von Blutzuckermessgeräten. Eine hohe Richtigkeit, d.h. die Übereinstimmung des Messergebnisses mit dem wahren Wert, -welche hier nicht Gegenstand der Untersuchung war- bestimmt natürlich ebenfalls die analytische Leistungsfähigkeit von Blutzuckermesssystemen. Hierzu gibt es bereits Ergebnisse von zahlreichen veröffentlichten Studien, die zeigen, dass die Anforderungen an die Systemgenauigkeit, welche schon vor über 10 Jahren von professionellen Organisationen wie ADA, FDA bzw. ISO festgelegt wurden, nur von wenigen der aktuellen POCT-Blutzuckerüberwachungssystemen erfüllt werden [Rebel A *et al.*, 2012]. So wurde eine -gemäß der DIN EN ISO-Norm 15197 von 2003- zu große Abweichung zum Referenzwert und damit nicht akzeptable Richtigkeit von Chen *et al.* bei zwei von vier getesteten Geräten beobachtet [Chen ET *et al.*, 2003; Sheffield *et al.*, 2009]. Dabei waren vor allem die in den Extremen der Hypo- bzw. Hyperglykämie durch POC-Glukosemessgeräte erhobenen Werte weniger zuverlässig, während die größte Systemgenauigkeit innerhalb des Bereichs von physiologischen Glukosewerten zu beobachten war [Chen ET *et al.*, 2003; Khan *et al.*, 2006]. Im Falle von falsch hohen Messwerten könnte es zur Applikation inadäquater Insulindosen bzw. zur Maskierung einer Hypoglykämie kommen. Nach Darstellung von Rebel *et al.* erzeugt dieser Aspekt ernste Sicherheitsbedenken und verdeutlicht die Wichtigkeit des Verstehens der Limitationen von Point-of-care-Glukosemessgeräten [Rebel A *et al.*, 2012].

Allerdings ist z. B. eine relative Abweichung eines Glukosemesswertes von  $\pm 20\%$  im hypoglykämischen Bereich ohne klinische Relevanz. Denn bei einem wahren Wert von z. B. 30 mg/dl würde eine 20%ige Abweichung nach oben einen Wert von 36 mg/dl bzw. nach unten einen Wert von 24 mg/dl bedeuten. In beiden Fällen handelt es sich um eine Hypoglykämie mit gleicher Therapiekonsequenz. In einigen Studien wurde unter den anspruchsvollen Bedingungen eines kritisch kranken Intensivpatienten eine größere Ungenauigkeit der POC-Glukosemessgeräte festgestellt. Besonders im hypoglykämischen Bereich sind kapilläre POCT-BZ-Werte nicht zuverlässig und müssen mit Sorgfalt interpretiert werden [Hoedemaekers CW *et al.*, 2008; Slater-Maclean L *et al.*, 2008; Karon BS *et al.*, 2007]. Faktoren wie Hypotension, Therapie mit Vasopressoren und Katecholaminen, periphere Ödeme, gestörte Mikrozirkulation im Schock und



Erhalt einer intensiven Insulintherapie führen zur Diskrepanz zwischen kapillärem Blutzuckerwert und dem venösen Blutglukoselevel. Ursachen hierfür sind u.a. die längere Zeit bis zur Angleichung der kapillären BZ-Werte an die venösen Blutzuckerwerte oder die stärkere fehlerbehaftete kapilläre Probengewinnung (Kontamination mit interstitieller Flüssigkeit) [Kanji S *et al.*, 2005; Slater-Maclean L *et al.*, 2008; Desachy A *et al.*, 2008; Atkin SH *et al.*, 1991; Sylvain HF *et al.*, 1995; Fekih Hassen M *et al.*, 2010]. Extreme Werte von pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH und Hämatokrit stören die POCT-Glukosemessverfahren durch Beeinflussung der Enzymaktivität [Tang Z, Lee JH *et al.*, 2000; Tang Z *et al.*, 2001; Kilpatrick ES *et al.*, 1994; Louie RF *et al.*, 2000; Lacara T *et al.*, 2007]. Die optimale Glukosekontrolle ist bei der Behandlung von kritisch kranken Patienten wichtig und die Gabe von Insulininfusionen macht häufige BZ-Messungen erforderlich, um den Ziel-Glukosespiegel zu erreichen bzw. Hypoglykämien zu vermeiden. Dazu ist es zwingend erforderlich, dass die POCT-Glukosemessungen sicher und korrekt sind. Hier muss die POCT-Technologie verbessert werden, damit auch unter diesen extremen Bedingungen eine hohe Richtigkeit und Zuverlässigkeit zur angemessenen klinischen Entscheidungsfindung führt [Fekih Hassen M *et al.*, 2010; Meynaar IA *et al.*, 2009].

Insgesamt zeigten bereits zahlreiche veröffentlichte Studien zum Thema Messgenauigkeit von Blutzuckermessgeräten teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse. Für die dabei festgestellte –je nach Studie- variierende Präzision und Richtigkeit einzelner Geräte sind nicht allein die Qualitätsstreuungen der Geräte bzw. der Teststreifen verantwortlich, sondern auch methodische Unzulänglichkeiten bei der Durchführung von Evaluierungen und Methodenvergleichen. Obwohl verschiedene Standards vorgeschlagen wurden besteht kein Konsensus darüber wie die BZ-System-Genauigkeit gemessen werden soll [Chen ET *et al.*, 2003; Kimberly *et al.*, 2006; Kristensen *et al.*, 2008].

### **4.3 Vor- und Nachteile des POCT**

Die seit den 60er Jahren erfolgreiche Zentralisierung der Laboratoriumsdiagnostik im Krankenhaus hat eine qualitativ hochwertige und zugleich kosteneffektive Analytik ermöglicht. Aufgrund von technischen

Fortschritten bei Biosensoren, Mikroprozessoren und gleichzeitiger Miniaturisierung der Analysegeräte, welche nur kleinste (Vollblut-) Probenmengen brauchen und einfach zu handhaben sind, ist seit mittlerweile über 15 Jahren ein entgegengesetzter Trend hin zur Dezentralisierung der Labormedizin zu erkennen.

Vor allem im Bereich der Notfall- und Intensivmedizin, wo schnelle Diagnostik direkt am Patientenbett wünschenswert und lebenswichtig ist, hat Point-of-Care-Testing (POCT) in den letzten Jahren ständig an Bedeutung gewonnen

[Müller MM *et al.*, 1999; Junker R *et al.*, 2010].

Als wesentlicher Vorteil von POCT gegenüber der zentralisierten Labordiagnostik gilt die -durch zahlreiche kontrollierte Studien belegte- deutlich kürzere Labor-Turn-Around-Time (Labor-TAT), d.h. die schnellere Verfügbarkeit des Analysenergebnisses nach Probenentnahme vor allem durch Vereinfachung der Probengewinnung und Wegfall von Transportwegen [van Heyningen C *et al.*, 1999; Nichols JH *et al.*, 2000; Kilgore ML *et al.*, 1998; Parvin CA *et al.*, 1996]. Gerade im Rahmen von z.B. Hypoglykämie, Coma diabeticum oder Schädel-Hirn-Trauma (SHT) sind zeitnahe Kontrollen für sofortige Therapie wichtig. Dieser primäre Zeitvorteil resultiert allerdings nicht unbedingt in schnelleren ärztlichen Entscheidungen (Total-Turn-Around-Time; Total-TAT) mit einer Verbesserung des medizinischen und des ökonomischen Outcomes [Harvey MA, 1999; Peredy TR *et al.*, 1997; Schlüter B *et al.*, 2003; Junker R *et al.*, 2010].

Weitere Vorteile stellen die Notwendigkeit nur kleiner Probenvolumina, die einfache Handhabung, die einfachere Logistik durch Vermeidung von Probenidentifizierungs- und Probentransportproblemen sowie ein rationelleres Anforderungsverhalten dar.

Ein wesentlicher Vorteil ist auch der Wegfall der Problematik der Glykolysehemmung bei sofortiger Messung der Blutproben. Infolge der glykolytischen Aktivität der Blutzellen nimmt die Glukosekonzentration im Vollblut während des Probentransports und der Probenverarbeitung ab. Die durchschnittliche Abnahme beträgt bei Raumtemperatur 5-7% bzw. 10 mg/dl (0,6 mmol/L) nach einer Stunde bzw. ca. 70% in 24 Stunden [Mikesh LM *et al.*, 2008; Sidebottom RA *et al.*, 1982; Huismans H, 2005; Arabadjief D *et al.*, 2006; Müller-Wieland D, 2003]. Um eine akkurate Blutzuckermessung zu gewährleisten, muss

eine sofortige vollständige und nachhaltige Glykolysehemmung im Vollblut erfolgen. Dies gelingt entweder durch sofortige Analyse oder durch eine Probenstabilisierung durch Enteiweissung der Probe (Perchloroessigsäure, Uranylacetat, Trichloroessigsäure), sofortiges Abzentrifugieren, Kühlung oder Zusatz von Glykolysehemmern. Hier wird die Kombination von Natriumfluorid mit einem Citratpuffer zur stabilen pH-Senkung bis auf einen pH-Wert von 5,5 empfohlen. Natriumfluorid allein, wie bis vor kurzem in Deutschland angewandt, führt erst nach 4 Stunden zu einer vollständigen Glykolysehemmung [Bruns DE *et al.*, 2009; Gambino R *et al.*, 2009]. Da im Rahmen von POCT die Glukosemessung sofort erfolgt, spielt die Glykolyse in den Erythrozyten hier keine wesentliche Rolle und entsprechende präanalytische Maßnahmen sind nicht notwendig.

Als wesentliche Nachteile gelten vor allem die im Vergleich zur zentralen Labordiagnostik geringere analytische Qualität von POCT aufgrund unterschiedlicher Messmethoden und Kalibrierungsverfahren sowie Anfälligkeit gegenüber Interferenzen. Mangelhaft durchgeführte oder unzureichend dokumentierte Qualitätskontrollen und unsachgemäße Gerätebedienung durch medizinisch-technisch nicht vorgebildetes Personal tragen ebenso zur Variabilität der Ergebnisse mit verminderter Aussagekraft bei. Zusätzlich nachteilig sind die höheren Kosten durch Vorhaltung mehrerer Geräte, teure Reagenzien und durch geringeren Probendurchsatz. Um die POC-Diagnostik sinnvoll und effektiv nutzen zu können und dabei Patientensicherheit zu gewährleisten, müssen diese Nachteile beherrscht bzw. minimiert werden [Messner B *et al.*, 2004; Price CP, 2002]. Die Etablierung von Qualitätsmanagementsystemen im POCT-Bereich hat dies zum Ziel. Mit der Norm DIN EN ISO 22870 ist ein internationaler Standard für Qualitätsmanagement im POCT-Bereich verfasst. Eine deutsche Fassung wurde 2006 unter dem Titel „Patientennahe Untersuchungen– Anforderungen an Qualität und Kompetenz“ veröffentlicht und ist zur Anwendung vorgesehen [Spitzenberger F *et al.*, 2006; DIN EN ISO 22870:2006].

#### **4.4 Aktuelle Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsystemen**

Es erfolgt eine Unterscheidung zwischen einer patientennahen quantitativen Blutglukosemessung durch medizinisches Personal und einer Selbstmessung durch Betroffene mit Diabetes im privaten Gebrauch.

Wird die patientennahe quantitative Blutglukosemessung durch Personen im medizinischen Bereich durchgeführt, dann sind die Ausnahmeregelungen für POCT bzw. patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) während der gesamten Nutzungsdauer nach dem Erwerb verbindlich. Richtliniengemäß darf bei der externen Qualitätssicherung (viermal im Jahr) mittels sogenannter Ringversuchsproben die relative Abweichung des Messwertes einer Kontrollprobe mit methodenspezifischen Zielwerten im Messbereich von 40 mg/dl bis 400 mg/dl (2,2 mmol/l bis 22 mmol/l) maximal  $\pm 15\%$ , bei der internen Qualitätssicherung mittels Kontrollprobeneinzelmessung die maximale relative Abweichung des Kontrollwertes der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Kontrolllösung  $\pm 11\%$  vom Zielwert betragen [RiliBÄK, 2008, Tab.B1a], (s. auch 4.2.1).

Im Rahmen der internen Qualitätskontrolle von POCT-Geräten mit Unit-use-Reagenzien gilt: „Die Messsysteme mit Unit-use-Reagenzien sind nach den Herstelleranweisungen zur Qualitätskontrolle zu prüfen“. Bei Messsystemen, die benutzungstäglich mit physikalischen oder elektronischen Standards kontrolliert werden bzw. eine andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion haben, ist mindestens einmal wöchentlich eine Kontrollprobeneinzelmessung durchzuführen. Bei Messsystemen ohne Verwendung elektronischer/physikalischer Standards soll mindestens zweimal täglich bzw. spätestens nach 16 Stunden die Messung einer Kontrollprobe in mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationsbereichen durchgeführt werden. Die Verpflichtung zur externen Qualitätskontrolle entfällt, wenn in Krankenhäusern die richtlinienkonforme Durchführung der internen Qualitätskontrolle für die

patientennahe Sofortdiagnostik in der Verantwortung des Zentrallabors liegt und dieses die Messgröße auch selbst bestimmt. Verantwortung heißt hier Anleitung und Aufsicht. Ebenfalls keine Ringversuche müssen durchgeführt werden in Praxen niedergelassener Ärzte sowie bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor.

Die Blutglukoseselbstkontrolle durch Menschen mit Diabetes im privaten Gebrauch unterliegt keiner gesetzlich geregelten Qualitätskontrolle während der Nutzung des Blutglukosemesssystems.

Die analytische Leistung eines Blutzuckermesssystems wird durch seine Systemgenauigkeit, bestehend aus der Präzision (Streuung der Messwerte) und der Richtigkeit (Übereinstimmung der Messwerte mit einer Laborreferenzmethode) bestimmt. Die Minimalanforderungen an die Systemgenauigkeit von Blutglukosemesssystemen zur Eigenanwendung bei Diabetes mellitus sind in der seit 2003 veröffentlichten und noch bis Mai 2016 gültigen ISO-Norm 15197:2003 geregelt. Hiernach darf bei 95 % der Glukosemesswerte im Messbereich unter oder gleich 75 mg/dl (4,2 mmol/l) die Abweichung zum Referenzmesswert nicht mehr als  $\pm 15$  mg/dl (0,83 mmol/l) betragen. Für Werte oberhalb von 75 mg/dl (4,2 mmol/l) sind Abweichungen von  $\pm 20\%$  erlaubt [ISO 15197, 2003]. Seit Mai 2013 wurden in einer neuen erst ab Juni 2016 gültigen ISO-Norm 15197 höhere Qualitätsanforderungen an die Systemgenauigkeit von Blutzuckermess-Systemen definiert. Demnach dürfen bei Glukose-Konzentrationen unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l) 95 % der Messergebnisse um bis zu  $\pm 15$  mg/dl (0,83 mmol/l) gegenüber der Labormethode abweichen, Messwerte über 100 mg/dl (5,6 mmol/l) dürfen maximal um  $\pm 15\%$  abweichen [ISO/DIS 15197, 2013].

In Europa ist die vierstellige Conformité Européenne (CE)-Kennzeichnung von Handmessgeräten zur Blutglukose-Selbstmessung die Mindestvoraussetzung für den Vertrieb in der Europäischen Union. Für den Erhalt des CE-Labels muss der Hersteller durch Konformitätsmessungen den Nachweis erbringen, dass für sein Produkt die Vorgabe gemäß DIN EN ISO 15197 eingehalten wird. Die Überprüfung der Einhaltung der vorgeschriebenen Produkthanforderungen durch den Hersteller erfolgt durch eine sogenannte „benannte Stelle“ (z.B. TÜV) aus einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union.

Ein mit dem CE-Zeichen gekennzeichnetes Blutzuckermessgerät erfüllt also lediglich die Minimalanforderungen gemäß ISO Standard mit einem maximal zulässigen Messfehler, der für primärdiagnostische Messungen zu hoch ist. Hieraus wird ersichtlich, warum die Handmessgeräte zur Blutglukose-Selbstmessung nach den Empfehlungen der DDG für die Primärdiagnostik eines Diabetes mellitus nicht eingesetzt werden dürfen.

In einer am Institut für Diabetes-Technologie in Ulm durchgeführten Studie von 2010 untersuchten Freckmann *et al.* 27 in Deutschland zugelassene CE-gekennzeichnete Handmessgeräte zur Blutglukose-Selbstmessung standardisiert nach DIN EN ISO 15197: 2003 und stellten fest, dass etwas mehr als 40 % (11 von 27) nicht einmal die zur CE-Kennzeichnung nötige minimale Genauigkeitsanforderung gemäß dem Standard DIN EN ISO 15197:2003 erfüllten [Freckmann G *et al.*, 2010]. In einer ähnlichen Untersuchung von 2012 erfüllten 7 von 34 mit dem CE-Zeichen gekennzeichnete BZ-Messsysteme nicht die Mindestanforderungen an die Genauigkeit gemäß dem ISO-Standard 15197:2003 [Freckmann G *et al.*, 2012]. Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht alle mit dem CE-Zeichen gekennzeichnete Blutzuckermessgeräte automatisch die Systemgenauigkeit nach der ISO-Norm 15197:2003 garantieren. Zudem gibt es nach dem Erwerb der Geräte zur BZ-Selbstmessung keine richtlinienrelevanten Vorgaben zur Sicherung ihrer Messqualität.

Um diesem Problem zu begegnen und gerade im Hinblick darauf, dass einige POCT-Blutglukose-Messsysteme mit Uni-use-Reagenzien unter bestimmten Voraussetzungen auch für die Diagnostik eines GDM zugelassen sind [Kleinwechter H *et al.*, 2011; Thierry J *et al.*, 2013] (s. 1.1.4), hat die Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) mit der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2015 gemeinsam eine Empfehlung zu höheren Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) auch nach der Zulassung von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsystemen, die für die Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) geeignet sind, formuliert. Demnach wird z.B. die Senkung der zulässigen Abweichung von der Herstellerreferenz auf max.  $\pm 10\%$  für Messwerte  $>100$  mg/dl und max.  $\pm 10$  mg/dl bei Werten  $<100$  mg/dl bei mind. 95 % der Glukosemesswerte verlangt. Die

Sicherung der Messqualität nach Zulassung und während der gesamten Nutzungsdauer soll herstellerseitig durch produktspezifische Prüfverfahren für jede neue Teststreifen-Charge sowie die Nachweispflicht über das Ergebnis seines diesbezüglichen Prüfverfahrens bei inakzeptabler externer QS erfolgen. Zusätzlich sollen die Vorgaben der RiliBÄK für POCT-Systeme mit Unit-use-Reagenzien eingehalten werden, einschließlich der Regeln für die interne und externe QS, mit der Modifikation, dass die interne QS an allen Messtagen erfolgt und die Teilnahme an der externen QS auch im Bereich Praxen niedergelassener Ärzte verbindlich ist. Diese Empfehlungen sollen als evidenzbasierte Orientierung für Hersteller, Zulassungs- und Regulierungsbehörden, Kostenträger sowie für Nutzer von klinischen Studien und im Praxisalltag sein [Neumaier M *et al.*, 2015].

### 4.5 Schlussfolgerung

Alle sechs hier untersuchten gängigen Blutzuckermessgeräte und ihre dazugehörigen Teststreifen bzw. Mikroküvetten haben die geforderten Qualitätskriterien nach den Anforderungen der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ aus den Jahren 2003 und auch 2008 bezüglich der „Präzision in der Serie“ in allen drei Messbereichen erfüllt. Selbst bei Messung des Blutzuckers mit unterschiedlichen Geräten einer Modellreihe bzw. unterschiedlichen Teststreifen-/Küvettenchargen zeigte sich im Durchschnitt eine immer noch sehr gute Messgenauigkeit. Das heißt, alle Messsysteme lieferten weitgehend geräte- und reagenzienchargenunabhängig präzise Messungen. Wir stellten eine gute Homogenität der Chargen mit gleichbleibender Qualität fest. Eine Schwäche mit Zunahme der Messungenauigkeit war bei allen Messsystemen im hypoglykämischen Bereich zu verzeichnen.

Die Ergebnisse zeigen, dass alle getesteten Blutzuckermessgeräte -bei sachgerechter Handhabung und Beachtung ihrer Limitationen- zuverlässige einfache Geräte sind, die für die Mehrheit der Patienten mit Diabetes mellitus für das Monitoring des Blutzuckers und die Therapieentscheidung empfohlen

werden können. Für die Primärdiagnostik eines Diabetes mellitus sind jedoch Präzision und Richtigkeit selbst moderner Handmessgeräte zur BZ-Selbstmessung nach den geforderten Qualitätskriterien nicht ausreichend und sind deswegen zu diesem Zweck ausdrücklich nicht zugelassen.

Zur Gewährleistung von optimaler Qualität der Blutzuckermessgeräte durch Einhaltung der Qualitätsstandards und damit großer Patientensicherheit sind Qualitätssicherungsmaßnahmen mit regulärer und standardisierter Evaluation von Blutglukosemessgeräten und deren Teststreifen vor der Markteinführung als auch nach Zulassung bei der routinemäßigen Anwendung zwingend erforderlich. Deshalb müssen einerseits herstellerseitig regelmäßige Prüfverfahren und andererseits für den Anwender im medizinischen Bereich die Methoden der internen und externen Qualitätskontrolle nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zum Einsatz kommen.



## 5. Literaturverzeichnis

1. ABBOTT Medisense Produkte, Wiesbaden, Kundendienst Tel. 0800-5199519 (Telefonauskunft).
2. Accu-Chek® Methoden zur Diabetes-Selbstkontrolle, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.
3. Accu-Chek® Sensor Comfort Packungsbeilage, 2002, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.
4. Accu-Chek® Sensor Gebrauchsanweisung, 2002, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.
5. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2013 Jan;36 (S1):S 67-74.
6. Arabadjief D, Nichols JH: Assessing glucose meter accuracy. Curr Med Res Opin. 2006 Nov;22(11):2167-74.
7. Ascensia® Contour™ Bedienungsanleitung; 2003 Bayer Corporation, USA.
8. Ascensia® Elite Sensoren Packungsbeilage, 1999,2002 Bayer Vital, USA.
9. Ascensia® Elite XL Bedienungsanleitung; 1999,2002 Bayer Vital, USA.
10. Ascensia® Microfill™ Sensoren Packungsbeilage; 2003 Bayer Corporation, USA.
11. Ashworth L, Gibb I, Alberti KG: HemoCue: evaluation of a portable photometric system for determining glucose in whole blood. Clin Chem. 1992 Aug;38(8 Pt 1):1479-82.
12. Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker M, Chorost MI, Reddy S: Fingerstick glucose determination in shock. Ann Intern Med. 1991;114(12):1020–4.
13. Bartsch HJ: Statistik, Stochastik - Beschreibende (deskriptive) Statistik – Fehlerfortpflanzung. In: Taschenbuch mathematischer Formeln für Ingenieure und Naturwissenschaftler Taschenbuch, 23. Auflage, Carl Hanser Verlag München 2014 (16. Januar 2014):661-664.
14. Baumstark A, Pleus S, Schmid C, Link M, Haug C, Freckmann G: Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197. J Diabetes Sci Technol. 2012 Sep 1;6(5):1076-86.

15. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S: Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ.* 2000 Nov-Dec;26(6):981-9.
16. Blonde L, Karter AJ: Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med.* 2005 Sep;118 (Suppl 9A):20S-26S.
17. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S: Therapie des Typ-1-Diabetes - Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Diabetologie 2012;7:33–83.
18. Brinks R, Tamayo T, Kowall B, Rathmann W: Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. *Eur J Epidemiol.* 2012 Oct;27(10):791-7.
19. Bruns DE, Knowler WC: Stabilization of Glucose in Blood Samples: Why It Matters *Clin Chem.* 2009 May;55(5):850-2.
20. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): Therapie des Typ-2-Diabetes. Nationale VersorgungsLeitlinie, Kurzfassung, Version 1.1, 24. April 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de>.
21. Bundesärztekammer: Kommentar zur Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen. Bundesärztekammer 2004.
22. Bundesärztekammer: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Ärzteblatt* 2003;100(50):A3335-3338.
23. Bundesärztekammer: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen. *Dtsch Ärzteblatt* 2008;105(7):A351Tab.B1a.
24. Bundesärztekammer: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen. *Dtsch Ärzteblatt* 2008;105(7):A341-355

25. Bundesärztekammer: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärzteblatt 2014;111(38):A1583-1618
26. Bürgi W: Oraler Glukosetoleranztest: Unterschiedlicher Verlauf der kapillären und venösen Belastungskurven. Schw Med Wochenschr. 1974 Nov 23;104(47):1698-9.
27. Burrin JM, Alberti KG: What is blood glucose: can it be measured? Diabet Med. 1990 Mar-Apr;7(3):199-206.
28. Carstensen B, Lindström J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J; DPS Study Group: Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. Ann Clin Biochem. 2008 Mar;45(Pt 2):140-8.
29. Chen ET, Nichols JH, Duh SH, Hortin G: Performance evaluation of blood glucose monitoring devices. Diabetes Technol Ther. 2003;5(5):749-68.
30. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ: The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011 Nov 8; 8(4):228–236.
31. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM: The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes 2006;55:3556-65,EKIII.
32. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011;378:31–40.
33. Daves M, Cemin R, Fattor B, Cosio G, Salvagno GL, Rizza F, Lippi G: Evaluation of hematocrit bias on blood glucose measurement with six different portable glucose meters. Biochem Med (Zagreb). 2011;21(3):306-11.
34. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977-86,EKIb.

35. de Boer I, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, Lachin JM, Weiss NS, Brunzell JD: Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2008;168:1867-73, EK Ib und EK IIa.
36. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, Baudin OT, Longuet OH, Calvat SN, Gissot V: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):400–5.
37. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013, diabetesDE 2013.
38. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Külpmann WR et al.: Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1573-6.
39. Dörner, K: "Kohlenhydratstoffwechsel" in: Dörner, K. (Hrsg.). *Klinische Chemie und Hämatologie*, 4. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2001:165-173.
40. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J: Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007 Feb;30(2):403-9.
41. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, Ben Sik Ali H, Marghli S, Elatrous S: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):87–91.
42. Food and drug administration (FDA) Public Health Notification: Potentially Fatal Errors with GDH-PQQ\* Glucose Monitoring Technology. <http://www.fda.gov/%20MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm176992.htm>
43. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, et al.: System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:221-31.
44. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C: System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(5):1060–75.

45. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL et al.: Acidification of Blood Is Superior to Sodium Fluoride Alone as an Inhibitor of Glycolysis. Clin Chem. 2009 May;55(5):1019-21.
46. Ginsberg BH: Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. J Diabetes Sci Technol. 2009;3(4):903–13.
47. Haeckel R, Hänecke P, Koschinsky T, Lupp P, Schlebusch H, Wahl HG: Patientennahe Laboratoriumsdiagnostik (Point-of-Care Testing): Empfehlungen zum Einsatz von unterschiedlichem Probenmaterial für die Diagnostik des Diabetes mellitus/ Bedside testing in laboratory diagnostics (point-of-care testing): recommendations for the use of different testing materials in the diagnostics of Diabetes mellitus. J Lab Med. 2004;28(3):241-244.
48. Haeckel R, Hänecke P: Problems of comparing blood glucose molality and molarity determined with an Omni, an EML 105 and an Ebio analyser. Clin Chem Lab Med. 2003 Jul;41(7):950-67.
49. Hallbach J: Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart [u.a.], 2006:170-185.
50. Harrison B, Markes R, Bradley P, Ismail IA: A comparison of statistical techniques to evaluate the performance of the Glucometer Elite blood glucose meter. Clin Biochem. 1996;29(6):521–7.
51. Harvey MA: Point-of-care laboratory testing in critical care. Am J Crit Care 1999;8:72–83.
52. Heinemann L, Sawicki PT, Niederau CM, Starke AAR: Klinische Chemie. In: Berger M, Abholz HH (Hrsg.): Diabetes mellitus. 2. Aufl., Urban und Fischer München [u.a.], 2000:44-65.
53. Heinemann L: Quality of glucose measurement with blood glucose meters at the point-of-care: relevance of interfering factors. Diabetes Technol Ther. 2010 Nov;12(11):847-57.
54. HemoCue® Glucose 201 Microcuvettes Packungsbeilage; HemoCue AB, Ängelholm, Sweden.
55. HemoCue® Glucose 201+ Bedienungsanleitung HemoCue AB, Ängelholm, Sweden.
56. HemoCue® Glucose 201+ Laborqualität in Taschenformat HemoCue AB, Ängelholm, Sweden.

57. Henrichs HR: Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) in der Gewebeflüssigkeit – Wissenschaftliche Bewertung von CGM und medizinische Beurteilung des Nutzens für die Diabetestherapie. AGDT-DDG-GKV CGM-Positionspapier, diabetesDE 2010. <http://www.diabetes-technologie.de/download/kontinuierliche-glukosemessung.pdf>.
58. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. Crit Care Med. 2008;36(11):3062–6.
59. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I et al.: IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a methodcomparison study. Clin Chem 2004;50:166-74.
60. <http://www.dife.de/de/presse/DRT-Fragebogen-fuer-Privatpersonen-2012.pdf>
61. Huismans H: Lexikon der klinischen Diabetologie: praxisorientierte interdisziplinäre Darstellung. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2005
62. Igbokwe AA, CAP Point of Care Testing Committee: In-Patient Glucose Point Of Care Testing. NewsPath, Posted October 1, 2007.
63. International Diabetes Federation (2011) IDF Diabetes Atlas, 5th ed, 2012 update International Diabetes Federation, Brussels.
64. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division, Mosca A et al.: Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. Clin Chem Lab Med. 2007;45:1077–1080.
65. International Organization for Standardization: ISO 15197:2003. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik - Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus, DIN EN ISO 15197:2003.
66. International Organization for Standardization: ISO 22870:2006. Patientennahe Untersuchungen (point-of-care testing, POCT) – Anforderungen an Qualität und Kompetenz, DIN EN ISO 22870:2006.
67. International Organization for Standardization: ISO 15197:2013. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik - Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus. ISO/DIS 15197:2013.

68. Janka HU, Michaelis D: Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis and prognosis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002 Mar;96(3):159-65.
69. Jørgensen LGM, Brandslund I, Hyltoft Petersen P, de fine Olivarius, N Stahl M: The effect of the new ADA & WHO guidelines on the number of diagnosed diabetes mellitus cases. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(9):1246-50.
70. Junker R, Schlebusch H, Lupp PB: Übersichtsarbeit: Patientennahe Labordiagnostik in Klinik und Praxis/Point-of-Care Testing in Hospitals and Primary Care. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(33):561-7.
71. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA, Hebert PC: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005 Dec;33(12):2778-85.
72. Karon BS, Gandhi GY, Nuttall GA, Bryant SC, Schaff HV, McMahon MM, Santrach PJ: Accuracy of Roche Accu-Chek inform whole blood capillary, arterial, and venous glucose values in patients receiving intensive intravenous insulin therapy after cardiac surgery. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(6):919–26.
73. Karon BS, Griesmann L, Scott R, Bryant SC, Dubois JA, Shirey TL, Presti S, Santrach PJ: Evaluation of the impact of hematocrit and other interference on the accuracy of hospital-based glucose meters. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(2):111–20.
74. Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2012;7(Suppl 2):S84-S87.
75. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, Wians FH Jr, Kroll MH: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Oct;130(10):1527-32.
76. Kilgore ML, Steindel SJ, Smith JA: Evaluating stat testing options in an academic health center: therapeutic turnaround time and staff satisfaction. *Clin Chem.* 1998;44:1597–603.
77. Kilpatrick ES, Rumley AG, Smith EA: Variation in sample pH and pO<sub>2</sub> affect ExacTech meter glucose measurements. *Diabet Med.* 1994;11(5):506–9.
78. Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP, Ethridge SF, Archibold E, Porter KH, Myers GL: Variability among five over-the-counter blood glucose monitors. *Clin Chim Acta.* 2006;364(1-2):292–7

79. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A et al.: Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie Stoffw. 2011;6:290-328.
80. Koschinsky T, Junker R, Luppä PB, Schlebusch H: Ein einheitlicher Kalibrationsbezug (Plasma statt Vollblut) bei der patientennahen Glukosebestimmung verbessert die Therapiesicherheit beim Einsatz von Glukosekonzentrations-wert-abhängigen Therapiealgorithmen / Eine Initiative der POCT-AG der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin 2009. Klinische Chemie (Clin Chem), 2009;40(2):35.
81. Koschinsky T, Wahl HG: Glukosebestimmung und Diabetesdiagnostik mittels POCT. In: Luppä PB, Schlebusch H: POCT-Patientennahe Labordiagnostik. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008:253–66.
82. Koschinsky T, Wahl HG: POCT in der Diabetesdiagnostik. In: Luppä, PB (Hrsg.), Schlebusch, H. (Hrsg.): POCT - Patientennahe Labordiagnostik, 2. Auflage, Springer Berlin Heidelberg 2012 (16. Dezember 2011):178-191.
83. Koschinsky T: Genauigkeit der Blutglukosemessung - aktuelle Anforderungen und Interferenzen; Hintergründe zu Messdifferenzen und Messverfahren bei der patientennahen Blutglukosemessung. Diabetologie 2011;6:43-47.
84. Kost GJ: Preventing medical errors in point-of-care testing: security, validation, safeguards, and connectivity. Arch Pathol Lab Med. 2001 Oct;125(10):1307-15.
85. Köster I, Schubert I, Huppertz E: Follow up of the CoDiM-Study: cost of diabetes mellitus 2000–2009. Dtsch Med Wochenschr. 2012 May;137(19):1013–1016.
86. Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S: Between-lot variation of external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. Clin Chem. 2005;51:1632–6.
87. Kristensen GB, Monsen G, Skeie S, Sandberg S: Standardized evaluation of nine instruments for self-monitoring of blood glucose. Diabetes Technol Ther. 2008;10(6):467–77.
88. Kurth B-M: Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Bundesgesundheitsbl 2012;55:980–990.



89. Lacara T, Domagtoy C, Lickliter D, Quattrocchi K, Snipes L, Kuszaj J, Prasnikar M: Comparison of point-of-care and laboratory glucose analysis in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2007;16(4):336–46.
90. Lackner K, Luppä PB, Koschinsky T, Danne T: Ein einheitlicher Kalibrationsbezug (Plasma statt Vollblut) bei der patientennahen Glukosebestimmung verbessert die Therapiesicherheit beim Einsatz von Glukosekonzentrationswert-abhängigen Therapiealgorithmen: Eine gemeinsame Initiative der DGKL, diabetesDE und der DDG, 2009.[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/POCT-Glukose\\_Plasmastandard\\_\\_DGKL\\_diabetesDE\\_1209.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/POCT-Glukose_Plasmastandard__DGKL_diabetesDE_1209.pdf).
91. Landgraf R, Haslbeck M: Diagnose und Differentialdiagnose. In: Mehnert H, Althoff PH (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart [u.a.], 2001:71-102.
92. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl2:B35-B39,EK1a.
93. Lewandrowski K, Cheek R, Nathan DM, Godine JE, Hurxthal K, Eschenbach K, Laposata M: Implementation of capillary blood glucose monitoring in a teaching hospital and determination of program requirements to maintain quality testing. *Am J Med*. 1992 Oct;93(4):419-26.
94. LifeScan „Blutzucker-Selbstkontrolle – Messsysteme – Technologien – Statistiken“ von LifeScan, Geschäftsbereich der Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, 12/2001, 4. überarbeitete Auflage, Johnson u. Johnson Company.
95. LifeScan „Blutzucker-Selbstkontrolle – Messsysteme – Technologien – Statistiken“, LifeScan Deutschland, Geschäftsbereich der Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, 12/2001, 4. überarbeitete Auflage, Johnson u. Johnson Company.
96. Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ: Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Feb;124(2):257-66.

97. Lynch PL, O'Kane MJ: Methemoglobin interferes with the HemoCue B-Glucose Analyzer. Clin Chem. 2002 Mar;48(3):581-3.
98. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ. 1997 May 24;314(7093):1512-5.
99. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 – Update der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64.
100. MediSense® Precision Xtra™ Kurzanleitung, ABBOTT MediSense Produkte, Wiesbaden.
101. MediSense® Precision Xtra™ Plus Bedienungsanleitung, ABBOTT, MediSense Produkte, Wiesbaden.
102. MediSense® Precision Xtra™ Plus Packungsbeilage 2001 ABBOTT GmbH, Wiesbaden.
103. Messner B, Frick G, Blobner M, Albrecht K, Schade T, Luppä PB: Online-Qualitätssicherung patientennaher Sofortdiagnostik (Point-of-Care Testing) unter Nutzung des Kommunikations-Systems des Krankenhauses/ Online quality assurance of point-of-care testing by using the hospital information system. J Lab Med. 2004;28(3):264-272.
104. Meynaar IA, van Spreuwel M, Tangkau PL, Dawson L, Sleeswijk Visser S, Rijks L, Vlieland TV: Accuracy of AccuChek glucose measurement in intensive care patients. Crit Care Med. 2009;37(10):2691–6.
105. Mikesch LM, Bruns DE: Stabilization of Glucose in Blood Specimens: Mechanism of Delay in Fluoride Inhibition of Glycolysis. Clin Chem. 2008 May;54(5):930-2.
106. Müller MM, Hackl W, Griesmacher A: Point-of-Care-Testing – das Intensivlaboratorium. Der Anaesthesist January 1999, Volume 48, Issue 1, pp 3-8.
107. Müller-Wieland D: "Kohlenhydratstoffwechsel." In: Renz H. (Hrsg.) Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin 1. Auflage. de Gruyter Berlin, 2003:45-66.

108. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53, EKIIb.
109. Neumaier M, Luppä PB, Koschinsky T, Siegel E, Freckmann G, Heinemann L: Aktualisierte Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsystemen, die für die Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) geeignet sind / Konsensus-Empfehlung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2015. In press.
110. Nichols JH, Kickler TS, Dyer KL, Humbertson SK, Cooper PC, Maughan WL, Oechsle DG: Clinical outcomes of point-of-care testing in the interventional radiology and invasive cardiology setting. *Clin Chem.* 2000 Apr;46(4):543-50.
111. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: Nichols JH (Hrsg.): Point-of-care Testing - Performance improvement and evidence-based outcomes. Marcel Dekker Verlag New York, 2003:194-213.
112. OneTouch® Ultra™-Benutzerhandbuch, 2002, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd.
113. OneTouch® Ultra™ Teststreifen Packungsbeilage, 2000, LifeScan Deutschland, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd.
114. Parvin CA, Lo SF, Deuser SM, Weaver LG, Lewis LM, Scott MG: Impact of point-of-care testing on patients' length of stay in a large emergency department. *Clin Chem.* 1996;42:711-7.
115. Peredy TR, Powers RD: Bedside diagnostic testing of body fluids. *Am J Emerg Med* 1997;15:400-7.
116. Price CP: Medical and economic outcomes of point-of-care testing. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Mar;40(3):246-51.
117. Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, Winkelman JW, Snyder ML: Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta.* 2005 Jun;356(1-2):178-83.

118. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003 Feb;46(2):182-9.
119. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, et al.: Incidence of type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med* 2009;26:1212–9.
120. Rebel A, Rice MA, Fahy BG: Accuracy of point-of-care glucose measurements. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Mar 1;6(2):396-411.
121. Robert JJ: Continuous monitoring of blood glucose. *Horm Res*. 2002;57 Suppl.1:81-4.
122. Robert Koch-Institut Berlin: Schwerpunkttheft zum Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98), *Gesundheitswesen* 61(1999), Sonderheft 2
123. Robert Koch-Institut: DEGS-Symposium 2012 „Gemessen und gefragt - die Gesundheit der Deutschen unter der Lupe“: Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland?
124. Roche Diagnostics GmbH, Accu-Chek Kunden Service Center Tel. 0621-759-0 (Telefonauskunft).
125. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Jun;57(6):e1-e47.
126. Scherbaum WA, Kies W (Hrsg.): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie DDG, Aktualisierung 05/2004, <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>.
127. Schlebusch H, Sorger M, Niesen M, Paffenholz I: HemoCue B-Glucose: Eine Alternative zur nasschemischen Blutzuckerbestimmung. *J Lab Med*. 1997;21(3):135-141.
128. Schleicher E: Diagnostik des Diabetes mellitus - Einsatz der neuen Leitlinien. *Diagnosis of Diabetes Mellitus - The New Guidelines*. *Diabetes aktuell* 2012;10(3):115-117.
129. Schlüter B, Junker R: Labordiagnostik – Schneller ist nicht immer besser. *Dtsch Arztebl* 2003;100(9):A87–9.

130. Schnell O, Alawi H, Battelino T et al.: Consensus statement on self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diab Stoffw Herz* 2009(18):285– 289.
131. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S et al.: Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med* 2012(29):646–653.
132. Sheffield CA, Kane MP, Bakst G, Busch RS, Abelseth JM, Hamilton RA: Accuracy and precision of four value-added blood glucose meters: the Abbott Optium, the DDI Prodigy, the HDI True Track, and the HypoGuard Assure Pro. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(9):587–92.
133. Sidebottom RA, Williams PR, Kanarek KS: Glucose determinations in plasma and serum: potential error related to increased hematocrit. *Clin Chem.* 1982 Jan; 28(1):190-2.
134. Skeie S, Thue G, Nerhus K, Sandberg S: Instruments for self-monitoring of blood-glucose: comparisons of testing quality achieved by patients and a technician. *Clin Chem.* 2002;48:7:994-1003.
135. Slater-Maclean L, Cembrowski G, Shalapay C, Binette T, Hegadoren K, Newburn-Cook C: Accuracy of glycemic measurements in the critically ill. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(3):169–77.
136. Spitzenberger F, Weidemann G, Hafner G: Akkreditierung von POCT nach ISO 22870 – Anforderungen an Qualität und Kompetenz. *J Lab Med.* 2006;30(5):264–271.
137. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152:27-38,EKla.
138. Sylvain HF, Pokorny ME, English SM, Benson NH, Whitley TW, Ferenczy CJ, Harrison JG: Accuracy of fingerstick glucose values in shock patients. *Am J Crit Care.* 1995;4(1):44–8.
139. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ: Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am J Clin Pathol.* 2000 Jan;113(1):75-86.
140. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ (2000): Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 124:1135–1140.

141. Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE, Kost GJ: Oxygen effects on glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Crit Care Med.* 2001;29(5):1062–70.
142. Tang Z, Louie RF, Payes M, Chang KC, Kost GJ: Oxygen effects on glucose measurements with a reference analyzer and three handheld meters. *Diabetes Technol Ther.* 2000 Autumn;2(3):349-62.
143. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." *N.Engl.J.Med.* 1993;329(14):977-86.
144. The International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jul; 32(7):1327-34.
145. Thiery J, Luppä PB, Koschinsky T, Matthäei S: Anforderung an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Mess-Systemen, die für das Screening und die Diagnose eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) geeignet sind / Eine Initiative der POCT-AG der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Abstimmung mit der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Dezember 2012. *Diabetologie Stoffw* 2013;8:195-7.
146. Tonyushkina K, Nichols JH: Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol.* 2009 Jul 1;3(4):971-80.
147. Twomey PJ: Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose 2300 STAT and the Olympus AU640. *J Clin Pathol.* 2004 Jul;57(7):752-4.
148. van Heyningen C, Watson ID, Morrice AE: Point-of-care testing outcomes in an emergency department. *Clin Chem.* 1999;45:437–8.
149. Voss EM, Cembrowski GS: Performance characteristics of the HemoCue B-Glucose analyzer using whole-blood samples. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Jul;117(7):711-3.

150. Wahl HG: How accurately do we measure blood glucose levels in intensive care unit (ICU) patients? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2009 Dec;23(4):387-400.
151. Wahl HG, Koschinsky T, Schlebusch H: Glukosebestimmung. In: Luppä, PB (Hrsg.), Schlebusch, H. (Hrsg.): *POCT - Patientennahe Labordiagnostik*, 2. Auflage, Springer Berlin, Heidelberg 2012 (16. Dezember 2011):66-76.
152. Wang PH, Lau J, Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993 May 22; 341(8856):1306-9, EK1b.
153. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM: Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1707-15, EK11.
154. Winter WE: Point-of-care testing in the management of diabetes mellitus. In: Nichols, JH (Hrsg.): *Point of care testing - Performance improvement and evidence-based outcomes*. Marcel Dekker Verlag New York, 2003:235-292.
155. Wood WG, Hanke R, Meissner D, Reinauer H: Experience with an external quality assessment programme for point-of-care-testing (POCT) devices for the determination of blood glucose. *Clin Lab*. 2003;49(3-4):151-9.
156. World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Surveillance: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. In: WHO/NCD/NCS/99.2.1999.

## 6. Anhang

### Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg folgende Damen und Herren:

Adamkiewiez, Arnold, Aumüller, Barth, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Becker, Behr, Berger, Christiansen, Czubayko, Daut, Deichert, Diedrich, Dietz, Dohrmann, Duda, Eilers, Feuser, Funck, Geks, Gerdes, Geus, Görg C, Görg K, Gotzen, Gress, Griss, Gotzen, Grimm, Gudemann, Happle, Havemann, Helwig-Rolig, Herzum, Hoeffken, Hofmann, Hörsch, Horn, Jungclas, Kann, Kaufmann, Kern, Kerzel, Kill, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Kuhn, Lang, Lennartz, Leonhardt, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Meyer, Moll, Moosdorf, Mronga, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Nockher, Oertel, Pagenstecher, Printz, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Sesterhenn, Seyberth, Sommer, Steiniger, Stein, Stief, Stiller, Tackenberg, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Wahl, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wissner, Wulf, Zemlin, Zimmermann; in Tygerberg (Südafrika) die Herren: Janson, Toogood, Zeeman; in Aschaffenburg die Herren Frenzel, Keßel; in Bremen die Herren: Blank, Feldmann.



## **Danksagung:**

Folgenden Personen möchte ich meinen Dank aussprechen:

- Meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Dr. Hans Günther Wahl danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und die freundliche Unterstützung, die aufmunternden Gespräche sowie die hilfreichen Ratschläge bei der Durchführung und Durchsicht der Arbeit.
- Herrn Prof. Dr. Harald Renz möchte ich dafür danken, dass ich die Untersuchungen für meine Doktorarbeit in seinem Institut durchführen konnte und für die angenehme Arbeitsatmosphäre.
- Ganz großer Dank geht auch an meine mich unterstützenden Kommilitonen (Fabian, Silke, Kamila, Heike) sowie die Medizinisch Technischen Assistentinnen und die anderen Mitarbeiter des Labors.
- Mit Zeit, Rat und Tat stets zur Seite stehend möchte ich meinen besonderen Dank Herrn Prof. Dr. Zemlin und Herrn Prof. Dr. Dr. Waldegger aussprechen, die mich unermüdlich zur Fertigstellung der Arbeit bestärkt und motiviert haben.
- Ein herzliches Dankeschön gebührt meinen akademischen Lehrern für ein wunderbares Studium.
- Für die Formatierungshilfe bei meiner Arbeit danke ich Ralph, der damit zur Vollendung meiner Arbeit entscheidend beigetragen hat.
- Ganz herzlicher Dank gilt meiner geliebten Schwester Esther, meinen liebsten treuen Freundinnen Ines und Sula, Ines und Larissa, meinen guten Freunden Maria und Harms, Julie und außerdem Christl und Willi, die alle immer für mich da waren, mich mit viel Verständnis, Ausdauer, Ruhe und Geduld beim Schreiben und vor allem Fertigstellen meiner Doktorarbeit unterstützt und mich in den richtigen Momenten aufgemuntert und motiviert haben.